

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1905

N°

329

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 25 mai 1905, à 1 heure

PAR

PIERRE SÉE

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE

DES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

DES OXYDASES

ET

DES MÉTAUX FERMENTS

PRÉSIDENT : M. HUTINEL, professeur.

JUGES. { MM. GILBERT, professeur.
DUPRÉ
RICHAUD } agrégés.

ÉVREUX

IMPRIMERIE DE CHARLES HÉRISSEY

4, RUE DE LA BANQUE, 4

1905

Nous dédions cette thèse :

A NOTRE PRÉSIDENT

M. LE PROFESSEUR HUTINEL

Membre de l'Académie de médecine,
Médecin des Enfants-Assistés.

A M. LE DOCTEUR ALBERT ROBIN

Membre de l'Académie de médecine,
Médecin de l'hôpital Beaujon,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A M. LE DOCTEUR G. BARDET

Secrétaire de la Société de Thérapeutique.

A MON GRAND-PÈRE, GERSON SÉE

A MON EXCELLENT PÈRE, CAMILLE SÉE

Conseiller d'État,
Ancien député de la Seine.

A MES FRÈRES,

LE DOCTEUR ÉMILE SÉE ET ROBERT SÉE

A MON GRAND-COUSIN, MAURICE LÉVY

Membre de l'Académie des sciences,
Inspecteur général des Ponts et Chaussées,
Professeur au Collège de France.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE,
LE PROFESSEUR GERMAIN SÉE

Membre de l'Académie de médecine,
Médecin de l'Hôtel-Dieu,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE,
LOUISE-ADELE SÉE

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE PATERNELLE,
MADELEINE SÉE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen	M. DEBOVE.
	Professeurs	MM.
Anatomie		POIRIER.
Physiologie		CH. RICHT.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale	{	HUTINEL.
		BRISAUD.
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		CORNIL.
Histologie		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils		SEGOND.
Pharmacologie et Matière médicale		POUCHET.
Thérapeutique		GILBERT.
Hygiène		CHANTEMESSE.
Médecine légale		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		DEJERINE.
Pathologie comparée et expérimentale		ROGER.
	{	HAYEM.
Clinique médicale		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
		GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		GAUCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux		LE DENTU.
	{	TERRIER.
Clinique chirurgicale		BERGER.
		RECLUS.
		DE LAPERSONNE.
Clinique ophtalmologique		GUYON.
Clinique des maladies des voies urinaires		BUDIN.
Clinique d'accouchement	{	PINARD.
		POZZI.
Clinique gynécologique		KIRMISSON.
Clinique chirurgicale infantile		

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ.	LEGRY.	PROUST.
BRANCA.	DUVAL.	LEGUEU.	RENON.
BEZANCON.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD.
BRINDEAU.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL, chef
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MAILLARD.	des trav. anat.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	TEISSIER.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	THIROLOIX.
CUNEO.	LABBÉ.	MERY.	VAQUEZ.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	WALLICH.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Arrivé au terme de nos études médicales, nous avons à cœur d'adresser nos remerciements à nos maîtres :

A notre président de Thèse, le Professeur V. HUTINEL, qui en toutes circonstances nous a témoigné sa bienveillance et sa sollicitude.

A notre maître, le Docteur ALBERT ROBIN, à qui revient l'honneur d'avoir introduit en thérapeutique les oxydases et les métaux-ferments. C'est lui qui nous a indiqué le sujet de cette thèse.

A M. le Docteur G. BARDET et à M. le Professeur ÉMILE BOURQUELOT.

Nous exprimons également nos remerciements à ceux qui ont bien voulu nous guider pendant les huit années que nous avons consacrées à la médecine :

MM. les Professeurs LANNELONGUE, PAUL POIRIER, DUPLAY, PINARD, LANDOUZY ; les Docteurs TROISIER, LAUNOIS, professeurs agrégés, médecin des hôpitaux, PAUL OULMONT, médecin des hôpitaux, MARION, chirurgien des hôpitaux, professeur agrégé, SAVARIAUD, chirurgien des hôpitaux, COUVELAIRE, et le regretté Docteur JULIEN BOUGLÉ.

Disons notre vive affection aux amis avec lesquels nous avons travaillé pendant plusieurs années, à LOUIS TANON, PAUL HALBRON, au Docteur PAUL DUBOIS, à notre cousin le Docteur MARCEL SÉE, et à notre ami M. HERBETTE, secrétaire d'ambassade.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
DES
OXYDASES ET DES MÉTAUX FERMENTS

PREMIÈRE PARTIE
LES OXYDASES ET LES RÉDUCTASES

« Ce n'est pas trop s'avancer en disant
que les ferments contiennent en définitive
le secret de la vie ».

CLAUDE BERNARD

CHAPITRE PREMIER

L'ÉTUDE DES OXYDATIONS BIOLOGIQUES
AVANT LA CONNAISSANCE DES FERMENTS OXYDANTS

La vie animale se caractérise, au point de vue physiologique, par des processus d'oxydation très intenses. « La nutrition, dit Duclaux ¹, quelle que soit sa complexité, s'accompagne dans tous les cas de la combustion de certaines substances, qui sont stables à la température ordinaire, et qui pourtant sont détruites par la cellule vivante.

« Cette véritable combustion est-elle le résultat de ce qu'on appelait autrefois la force vitale, c'est-à-dire un ensemble de forces organiques et inorganiques, que la vie seule pouvait discipliner et faire concourir à un but ? ou bien, au contraire, est-elle réductible à une force unique, capable de fonctionner en dehors de la cellule et de l'organisme ? Il y a quelques années

1. Duclaux. Microbiologie, II, 566.

la science était vitaliste, et aurait répondu oui à la première question. Aujourd'hui, elle répond non à la première question et oui à la seconde, depuis qu'elle sait faire respirer de l'hydroquinone et de l'acide pyrogallique. »

Mais ce sont là les données récentes de la science, et jusque vers la fin du XVIII^e siècle, les médecins ne connurent pas le mécanisme des phénomènes chimiques qui se produisent au sein des organismes vivants. On invoquait des mots séduisants, l'Archée ou principe vital, l'âme physiologique... Ils voilaient mal l'ignorance où l'on était des phénomènes vitaux. La science aujourd'hui semble s'engager dans une voie contraire et passer, d'un vitalisme excessif à l'extrême opposé.

Déjà en 1777, Lavoisier avait démontré que la chaleur animale est due à de véritables combustions s'accomplissant dans l'organisme. Il prouvait que, chez les êtres vivants, il se produit dans l'intimité des tissus, des combinaisons identiques à celles que le chimiste provoque à son gré dans le laboratoire. Grâce à ces expériences à jamais célèbres, Lavoisier établit que la respiration n'est qu'une combustion lente, et, de ce fait, la source de la chaleur animale.

Quel est le siège de ces combustions ? Lavoisier le plaçait dans le poumon, ce qui est une erreur. En effet, Magnus en 1837, par l'analyse des gaz du sang, Gay-Lussac, Magendie, Cl. Bernard, par leurs expériences de plus en plus précises, sont arrivés à localiser au niveau des capillaires des tissus, le siège de ces combustions ¹.

Mais se produisent-elles dans le sang des capillaires, ou à l'intérieur de la cellule ? c'est cette dernière hypothèse qui est vraisemblable, sinon admise, car les physiologistes ne sont pas d'accord sur cette question ².

Quoi qu'il en soit, les aliments organiques, graisses, hydrates de carbone, matières albuminoïdes, introduits dans l'écono-

1. Voir à ce sujet le travail de Portier : Les oxydases dans la série animale. Thèse Paris, 1897.

2. D'après Portier.

mie, y sont oxydés complètement, et cela dans un espace de temps relativement court.

Mais ici nous nous trouvons en face d'une question des plus ardues. « En effet, comme le fait remarquer M. A. Bach dans son travail sur le « rôle des peroxydes dans les phénomènes d'oxydation lente¹ » « deux faits également bien établis, mais qui sont en opposition directe l'un avec l'autre, font, du mécanisme de ces oxydations, un des problèmes les plus difficiles de la chimie biologique. D'une part, les substances organiques qui servent d'aliments à l'organisme, et dont l'oxydation produit l'énergie ne sont, en dehors de lui, que très faiblement attaquées par l'oxygène libre, à la température ordinaire. Même placées, in vitro, dans les conditions de température, réaction, oxygénation, qu'on trouve dans l'organisme, elles ne sont pas oxydées; pour les oxyder, il faut avoir recours à l'oxygène à l'état naissant ou actif. D'autre part, l'oxygène, qui circule dans le système, se dégage de sa combinaison avec l'hémoglobine à l'état moléculaire ou passif, et ne possède pas plus d'énergie oxydante que l'oxygène de l'air. »

En effet, M. Hoppe Seyler² a pu constater, grâce à des expériences directes, que l'oxygène qui quitte le globule rouge, ne possède pas de propriétés oxydantes plus énergiques que l'oxygène ordinaire. Le Dr H. Steudel exprime une idée analogue dans son article « über Oxydationsfermente³ ».

M. Bach ajoute : « Il est donc évident que pour effectuer les oxydations énergiques qui constituent la base de la plupart des fonctions vitales, l'organisme doit avoir à sa disposition une source abondante d'oxygène actif. En d'autres termes, il doit posséder le moyen de rendre actif l'oxygène qu'il emprunte à l'atmosphère. » Donc l'oxygène, que le globule rouge véhicule et amène jusqu'à l'élément anatomique, n'est pas capable d'oxyder directement les hydrates de carbone, les albuminoïdes et

1. Bach. *Monit. scientifique Quesneville*, juillet 1897, p. 479. Genève, mai 1897.

2. M. Hoppe Seyler. *Med. chem. Untersuchungen*, t. I, n° 133, 1866.

3. Steudel. *Deutsche medizin. Wochenschrift*, 7 juin 1900, p. 372. Aus dem physiologischen Institut der Universität Marburg.

de produire le dégagement d'énergie, source de tous les phénomènes vitaux.

On constate par conséquent pour employer l'expression dont s'est servi M. Portier « qu'un anneau manque à la chaîne, qu'un point reste obscur. »

Cette question exerce depuis longtemps la sagacité des physiologistes et des chimistes. On a fait plusieurs hypothèses pour expliquer le mécanisme de cette transformation de l'oxygène passif en oxygène actif.

Déjà en 1819, Taddey¹ avait remarqué que la farine de froment bleuit la résine de gaïac réduite en poudre, lorsqu'on ajoute de l'eau à ce mélange, et, qu'aussitôt après, on le malaxe au contact de l'air.

M. Rudolphe a également observé que si l'on pétrit du gluten ou du *Zimôme* pur, avec de la résine de gaïac, il se produit instantanément une coloration bleue, à la condition d'opérer au contact de l'oxygène atmosphérique².

L'année suivante, Planche³ rechercha la cause du bleuissement de la teinture. Les expériences auxquelles il se livra, démontrèrent que l'air et la lumière sont incapables, à eux seuls de le produire.

Il reconnut par contre que les racines fraîches de certaines plantes bleuissent la solution alcoolique de résine de gaïac.

Ce sont celles de :

Consoude (*Symphytum consolidæ*) L;

Pissenlit (*Leontodon taraxacum*);

Iris flambe (*Iris germanica*);

Chicorée (*Cichorium nitibus*);

Nénuphar blanc (*Nymphaea alba*);

Pomme de terre (*Solanum tuberosum*);

1. Planche. *J. Pharm.*, 1820, t. VI, p. 14 et 15. Sur la coloration de la résine de gaïac par la farine de froment. Extrait d'une lettre de M. Taddey à M. G. Brugnatelli, *Giornale de fisica e. chimica*, etc., 2^e bimestre 1819.

2. Cette question a été reprise récemment par Engler et Wild. (Ueber Aktivierung von Sauerstoff. *Ber. d. Ges.*, t. XXX, p. 1669 et t. XXXI, p. 3046 à 3055 et t. XXXIII, p. 1090 à 1111.)

3. Planche. Sur les substances qui développent la couleur bleue dans la résine de gaïac. *J. Pharm.*, 1820, t. VI, p. 6 à 25.

Bryone (*Bryona dioica*);
Aunée (*Imila helenium*);
Guimauve (*Althœa offic.*);
Carotte cultivée (*Daucus carota*);
Régλισse (*Glycyrrhis glabia*);
Navet cultivé (*Napis sativa*);
Bardane (*Arctuum lappa*);
Colchique (*Colchicum autumnale*);
Saponaire (*Sap. offic.*);
Fumeterre (*Fumaria offic.*);
Cochléaire (*Cochlearia offic.*);
Scrophulaire (*Scrophularia offic.*);
Oseille (*Rumex acetosa*);
Scorzonère (*Scorzonera hispanica*);
Asperge (*Asparagus offic.*);
Bourrache (*Borrag. offic.*);
Angélique (*Angelica archangel.*);
Bulbe d'oignon (*Allium cœpa*).

Les produits végétaux ne sont pas seuls à bleuir le gaïac. C'est ainsi que Planche a reconnu que le lait produit le même phénomène.

Le sérum du lait n'a aucune action sur le gaïac; seul le coagulum, ou partie caséreuse, est actif.

Le mélange de lait et de gaïac bouilli ne se colore pas en bleu.

La solution de gomme bleuit le gaïac; la coloration ne se produit plus lorsqu'on a au préalable fait bouillir cette solution.

Planche, ayant constaté que la chaleur détruit l'activité des substances qui bleuissent le gaïac, en avait conclu que le principe qui colore le gaïac, *était d'une nature volatile* et « qu'il serait possible de le coërcer, en chauffant l'un de ces corps à différents degrés jusqu'à celui de l'eau bouillante, dans un appareil disposé pour recueillir les produits liquides et gazeux » Mais il n'a obtenu aucun résultat.

Puis vint Schœnbein¹, qui tenta, le premier, de donner des

1. Schœnbein Ueber Ozon, und Ozonwirkung in Pilzen. *J. f. prakt. Ch.*, t. LXVII, p. 496, 1856.

oxydations organiques une explication véritablement scientifique.

Ce savant venait de découvrir l'ozone, et avait constaté les énergiques propriétés oxydantes de ce corps. Il émit alors l'hypothèse, que l'oxygène se trouvait, dans le sang, à l'état d'ozone, et, par conséquent, était capable de mener à bien des processus d'oxydation, que n'aurait pu accomplir l'oxygène à l'état ordinaire. Il admit alors l'existence de certains corps, qu'il dénomma les ozonides, et qui auraient le pouvoir de fixer de l'ozone ou de l'oxygène actif, pour le transporter sur des corps oxydables.

Mais avant de continuer cet exposé, donnons un bref aperçu des intéressants travaux de ce savant sur des oxydations organiques.

« L'état de l'oxygène actif dans les matières organiques, dit-il, paraît avoir une grande importance physiologique et semble, en particulier, avoir des rapports très proches avec la respiration des animaux.

« L'exposé de quelques-uns des faits concernant ce sujet, chez les végétaux, ne seront pas sans intérêt aux yeux du chimiste physiologiste. Dans un de mes ouvrages, que j'ai publié il y a quelques années, et intitulé : *De l'activité catalytique des matières organiques*, j'ai attiré l'attention sur ce fait si remarquable que, dans la nature tout entière, tant végétale qu'animale, sont répandues des substances douées du pouvoir de décomposer l'eau oxygénée, (comme le fait le platine). En outre, un grand nombre de matières possèdent la propriété de conférer à l'oxygène passif les propriétés puissantes de l'ozone, c'est-à-dire qu'elles rendent cet oxygène capable de se combiner avec des corps, vis-à-vis lesquels il est complètement inactif dans les circonstances habituelles. Ainsi l'oxygène ordinaire n'exerce aucune action sur le gaiac dissout dans l'alcool éthylique. Par contre, l'oxygène ozonisé, même s'il est combiné à d'autres corps tels que PbO^2 , Mn^2O^7 forme avec la résine de gaiac une combinaison bleu foncé. Cette teinture deviendra, dans ces conditions, un excellent réactif de l'action ozonisante

qu'exercent sur l'oxygène ordinaire certaines substances inorganiques et organiques.

« Dans l'article mentionné plus haut, j'ai dit que les feuilles fraîches, tiges et racines du *Leontodon Taraxacum* ou Pissenlit, agitées fortement avec de l'eau, en présence de l'air atmosphérique, fournissent un liquide colorant instantanément la teinture de gaïac en bleu foncé. De petites quantités d'acide sulfureux, une solution de sulfate de fer, d'acide pyrogallique, de brasiline, hématoxyline et aniline, enlèvent immédiatement à cette eau la propriété de bleuir la teinture de gaïac, ou de produire un acte d'oxydation quelconque. On peut en inférer que ces substances, grâce à leur avidité pour l'ozone, soustraient instantanément au liquide l'oxygène mobile ou actif qui y était contenu. »

Schœnbein a obtenu des effets analogues avec les peroxydes de manganèse, de plomb, avec la quinone et d'autres ozonides.

Les solutions qui contiennent de l'oxygène actif (gaïac bleui, solution aqueuse de quinone, eau traitée par le *Leontodon*), perdent peu à peu leurs qualités oxydantes primitives. Elles les perdent beaucoup plus vite, si on les expose au soleil, et plus rapidement encore, si on les soumet à l'action de la chaleur.

Il résulte des expériences de contrôle faites par le professeur Bourquelot¹, que la solution de *Leontodon taraxacum*, soumise à l'action de la lumière, perd au bout d'une heure environ ses propriétés oxydantes. La *Russula*, au contraire, les conserve pendant un temps fort long. C'est ainsi, qu'une macération de *Russula delica* exposée à la lumière pendant huit heures est encore capable, d'après M. Bourquelot², de produire des phénomènes d'oxydation.

Il suffit de petites quantités d'oxyde alcalin pour faire disparaître rapidement l'oxygène actif du liquide ; ce phénomène est dû au fait que les bases puissantes obligent, en quelque sorte, l'oxygène actif à oxyder rapidement les matières organiques avec lesquelles il se trouve en présence.

1. Bourquelot, *J. Ph. et ch.*, 1896, t. IV, 6^e série, p. 148.

2. Bourquelot, *Loc. cit.*

L'eau oxygénée détruit rapidement la puissance oxydante de l'eau traitée avec du *Leontodon* ; il se fait, en même temps, un dégagement d'oxygène. L'eau oxygénée agit donc, sur l'eau traitée par le *Leontodon*, à la manière d'une substance réductrice.

Un nombre infini d'autres plantes, les syngénésies en particulier, se comportent comme le *Leontodon*. Nous pouvons, dès lors, nous demander comment l'eau additionnée de *Leontodon* arrive à rendre l'oxygène actif ?

Remarquons tout d'abord que cet oxygène actif ne préexiste pas dans la plante. Il y aurait, en effet, coloration immédiate du gaïac. Or il n'en est pas ainsi. La coloration ne se produit que si on met en contact, avec l'oxygène de l'air, cette racine, après l'avoir triturée dans la solution de résine.

Donc cet oxygène provient de l'air atmosphérique mais il a été rendu actif par une substance contenue dans le *Leontodon*.

Et Schœnbein ajoute : « L'oxygène s'associe avec cette substance même du *Leontodon*, ou avec une autre substance existant dans cette plante, pour former une ozonide qui permettra à l'oxygène de se transporter sur une série de corps oxydables. »

Cette matière organique du *Leontodon* capable de former l'ozonide serait, d'après Schœnbein, la même que celle qui a la faculté de décomposer l'eau oxygénée à la manière du platine. On sait, en effet, que ce métal, outre cette propriété catalytique, possède celle de communiquer une vertu ozonisante à l'oxygène ordinaire avec lequel il est en contact.

« Ces faits, dit Schœnbein, ont une grande signification physiologique, car ils présentent des rapports très intimes avec la question, encore imparfaitement connue, de la respiration des animaux.

« Il est hors de doute que les corpuscules du sang jouent dans cet acte un rôle des plus importants et que ce sont eux qui, dans l'organisme, stimulent l'activité chimique de l'oxygène atmosphérique inspiré. »

Or, nous savons que les corpuscules sanguins possèdent, à un

haut degré, la propriété de décomposer l'eau oxygénée, comme le fait le platine. Cette vertu démontre l'existence de rapports très intimes entre ces corpuscules et l'oxygène, c'est-à-dire qu'ils sont capables de modifier l'état de cet élément, comme le fait le platine.

Il existe donc une grande analogie, entre la manière dont se comportent les corpuscules du sang et les substances qui possèdent des propriétés catalytiques.

L'eau traitée, par le *Leontodon*, garde un certain temps ses propriétés oxydantes. Schœnbein pense que les corpuscules sanguins peuvent également conserver quelque temps l'oxygène qu'ils ont rendu actif. Ils transporteraient avec eux cet oxygène actif dans le courant sanguin pour l'abandonner aux tissus qui ont besoin d'être oxydés.

Quelques objections ont été faites aux idées de Schœnbein. Cependant la théorie récemment émise par Bach n'est que celle de Schœnbein légèrement modifiée.

Puis d'autres théories ont été imaginées.

En effet, en 1858, Traube émit une hypothèse bien faite pour séduire les esprits, mais malheureusement il ne l'appuya pas sur des expériences concluantes.

Traube admit, en effet, l'existence hypothétique de « transmetteurs d'oxygène », ou *sauerstoffüberträger* qui se combineraient faiblement à l'oxygène, pour le céder ensuite aux corps sur lesquels doit porter l'oxydation, et qu'il nomma : les *sauerstoffnehmer*.

A ce moment un nouveau corps interviendrait : ce serait l'« excitateur de l'oxygène ». Traube lui donna le nom de *Sauerstofferreger*. Ce corps se confondrait avec le ferment oxydant.

Cette théorie appelle quelques explications. Nous y trouvons, en effet pour la première fois, la notion de ferment oxydant.

D'après Traube¹, les ferments sont des corps capables de

1. Traube. *Theorie der Fermentwirkung*, Berlin 1858; *Th. der Gährungs und Verwesungserscheinungen*. Poggend'Ann., CIII, 331. (Trad. Rep. ch. pure, Würtz, I, 44, 1858.)

s'emparer de l'oxygène de l'atmosphère, ou de celui des corps avec lesquels ils sont en contact, pour transmettre cet oxygène au corps fermentescible, en présence duquel ils se trouvent : ainsi réduits ils peuvent de nouveau prendre de l'oxygène, le céder et par suite oxyder une quantité indéfinie de corps fermentescibles.

Traube distingue quatre espèces de ferments :

1° Les ferments simples (*Verwesungsfermente*) qui s'emparent de l'oxygène de l'air, et le cèdent facilement au corps fermentescible ;

2° Les ferments réducteurs (*Reduktionsfermente*) qui décomposent certains corps, en s'emparant de l'oxygène. Ils peuvent décomposer l'eau, s'oxyder et abandonner l'hydrogène au corps passif ou bien oxyder, en même temps, un corps et en réduire un autre au moyen des éléments de l'eau ;

3° Les éléments de putréfaction (*Höchstes Faulnissfermente*, qui pourraient également jouer le rôle de transmetteurs d'oxygène ;

4° Les *Oxydationsfermente*, dont nous parlerons tout à l'heure.

L'auteur appuie sa théorie sur les faits suivants :

Si l'on met en présence deux corps, dont l'un est capable de s'emparer de l'oxygène de l'air, et l'autre incapable de prendre l'oxygène libre, mais susceptible d'enlever au premier corps l'oxygène dont il s'est emparé, il suffit d'une quantité infiniment petite du premier pour déterminer l'oxydation lente d'une quantité indéfinie du second.

Ce sont les *Oxydationsfermente* qui se rapprochent le plus de ces ferments oxydants proprement dits.

Traube semble admettre l'existence dans l'organisme, et en particulier dans les muscles, de ferments qu'il appelle « *Oxydationsfermente* ». En effet, Traube¹ dit : « La myosine ou substance contractile des muscles, est un transmetteur d'oxygène (*Sauerstoffübertrager*) et il ajoute : « *Oxydationsferment* ».

1. Traube, Ueber aktivierung des Sauerstoffes, Sur l'activation de l'oxygène, Ber. D. chem. Gesell., t. XV, p. 656, 1882.

Mais s'agit-il vraiment là de véritables ferments oxydants existant dans l'organisme, tels que ceux que décriront plusieurs années plus tard MM. Abelous et Biarnès, de Toulouse ? M. Bourquelot semble l'admettre. En effet, à la Société de Biologie il dit que Traube¹ avait déjà décrit, en 1882, des ferments oxydants dans l'organisme.

Avec Schmiedeberg nous entrons dans une voie nouvelle, la voie expérimentale qui devait être si féconde en résultats. C'est ce savant qui, le premier, a étudié d'une manière vraiment scientifique le mécanisme de l'oxydation dans le sang et les tissus.

Schmiedeberg² commença en 1876 ses expériences. Il introduisit dans la circulation de l'alcool benzylique et de l'aldéhyde salicylique, et étudia l'oxydation de ces substances sous l'influence du sang et des tissus. L'alcool benzylique $C^6H^5CH_2OH$ donne, en s'oxydant, de l'acide benzoïque $C^6H^5CO^2H$. L'aldéhyde salicylique C^6H^4OHCOH donne de l'acide salicylique $C^6H^4OHCO^2H$.

Schmiedeberg avait choisi ces deux corps dans la série aromatique, parce qu'ils répondaient aux quatre conditions suivantes, qui, à ses yeux, étaient indispensables pour obtenir des résultats concluants.

1° Les substances devaient être à peu près inaltérables à l'air, à la température normale du corps de l'animal en expérience, et être facilement oxydables dans l'organisme ;

2° Leur formule chimique et celles de leurs produits d'oxydation devaient être suffisamment connues pour qu'on fût certain du point de la molécule sur lequel portait l'oxydation ;

3° Ces substances et leurs produits d'oxydation devaient être étrangers à l'organisme, pour ne pas s'y confondre avec les éléments normaux ;

4° Enfin les substances et produits d'oxydation devaient être faciles à séparer et à doser.

1. Traube. *Ber. DD. Ch. Ges.*, XV, 659, 1882.

2. Schmiedeberg. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1876, VI, p. 233, 1881, XIV, 228, 288, 379.

Nous n'insisterons pas sur ces expériences, car elles ont été reprises plus tard par Jaquet¹. Cet auteur est, du reste, arrivé aux mêmes résultats que Schmiedeberg.

Disons seulement que l'alcool benzylique, pas plus, du reste, que l'aldéhyde salicylique ne sont *oxydés par le sang seul*, (artérialisé pendant dix-sept à quarante-huit heures à une température de 10 à 30°). On obtient, au contraire, de notables proportions de produits d'oxydation, en faisant circuler du sang, contenant de l'alcool benzylique ou de l'aldéhyde salicylique, à travers des organes d'animaux fraîchement tués.

« Ceci confirmait, dit M. Duclaux², d'anciennes expériences faites dans une autre direction, et prouvait que le siège des oxydations organiques n'est pas dans le sang, mais dans les tissus. »

Nous reviendrons sur les expériences de Jaquet, à propos des oxydations dans l'organisme animal, en décrivant celles que firent, sur le même sujet, Salkowski, puis MM. Abelous et Biarnès. Bornons-nous à dire que les expériences d'Abelous et Biarnès (de Toulouse), qui furent conduites avec une grande rigueur scientifique, permettent de conclure à la présence d'un ferment oxydant dans le sang, et surtout dans les tissus.

Mais, comme le fait remarquer M. Gabriel Bertrand³, « les quantités de substances, oxydées dans ces expériences, sont si minimes, même dans les meilleures conditions, qu'elles ne permettent pas de trancher définitivement, entre l'hypothèse de la simple réduction d'un corps suroxydé, préexistant en quantité finie et très faible dans les liquides en expérience, ou celle d'une véritable intervention diastasique. »

Un ferment oxydant est un corps capable de s'emparer de l'oxygène de l'air, pour le porter sur un autre corps, réaction chimique qu'accompagne un dégagement de CO², véritable respiration. Ce corps a, par conséquent, la propriété de présider à une

1. Jaquet. *Soc. Biol.*, 18 mars 1892 et *Arch. Exp. Path. u. Pharm.*, 1892, t. XXIX, p. 386.

2. M. Duclaux. *Traité de microbiologie*, 1899, t. II, p. 568.

3. Gabriel Bertrand. La laque et la laccase. *Arch. Physiol.*, 1896, p. 23.

véritable combustion, sans y prendre part lui-même : il peut donc théoriquement mener à bien l'oxydation d'un poids de matière très considérable, ou, tout au moins, hors de proportion avec son propre poids et avec la faible quantité d'oxygène qu'il contient.

Depuis longtemps, on avait remarqué que la teinture de gaïac prend une teinte bleue en présence de certains corps, tels qu'acides, gommes, de certaines plantes, etc... Déjà Blanche et Taddei, Van der Brocks avaient mentionné le bleuissement que subit, au contact de certains tissus végétaux, la résine de gaïac en solution. Mais c'est à Schœnbein en définitive, comme le fait remarquer le professeur Schaer¹, que revient le mérite d'avoir approfondi la connaissance de ces phénomènes, par les recherches qu'il a poursuivies pendant vingt ans, de 1848 à 1868. Les conclusions de Schœnbein peuvent se résumer ainsi :

Il existe dans beaucoup de tissus végétaux des substances capables de leur communiquer la propriété de bleuir la résine de gaïac ; lorsque ces tissus contiennent du tannin il peut arriver qu'ils se colorent en rouge brun par suite de l'oxydation. Si certains champignons bleussent spontanément lorsqu'on les froisse ou qu'on les casse, c'est parce qu'il existe à côté de substances oxydantes une matière oxydable de nature résineuse susceptible de subir leur influence et se rapprochant de la résine de gaïac.

Aux matières oxydantes, on peut en rattacher d'autres, qui ne possèdent pas le pouvoir d'ozoniser directement l'oxygène de l'air, mais qui ont, néanmoins, trois propriétés communes avec les premières : 1° celle de décomposer l'eau oxygénée ; 2° celle de conférer à l'oxygène séparé de l'eau oxygénée, ou emprunté à certaines huiles essentielles les caractères de l'oxygène ozonisé ; 3° enfin la propriété de réduire énergiquement les nitrates.

De plus, les matières fermentaires oxydantes contenues dans les végétaux perdent leurs propriétés par la chaleur, ainsi qu'au

1. Schaer. Sur les ferments oxydants des végétaux en général et du phytolacca decandra en particulier. *Viertel Jahrschrift der Naturforscher. Gesell Zurich*, XLI, p. 233, 1896 et *Journ. Pharm. et chim.*, n° 11, 1 juin 1897, p. 541.

contact de l'hydrogène sulfuré et de l'acide cyanhydrique. Dans ce dernier cas toutefois, l'activité fermentaire n'est que suspendue et peut de nouveau se manifester si on enlève le composé qui lui faisait obstacle. (Schär l. c.) Mais remarquons que la présence de l'air est nécessaire à la production de ce phénomène d'oxydation. Schœnbein pensait que ce phénomène était dû à une combinaison de la matière oxydable avec l'ozone, et il croyait que tous les corps capables de bleuir le gaïac apportaient avec eux de l'ozone, ou étaient, du moins, capables d'en emprunter à l'air, en décomposant son oxygène neutre en ozone et antozone. « Nous retrouvons donc là, dit Duclaux¹, l'idée d'une substance, commune à plusieurs corps et à plusieurs végétaux, servant d'agent de transport à l'oxygène. »

Planche et Schœnbein avaient remarqué que la propriété, que possède cette substance, de bleuir le gaïac disparaît toujours à l'ébullition.

C'est un chimiste japonais, Hikorokuro Yoshida² (de Tokio) qui, le premier, attribua le durcissement de la laque à l'action d'un ferment soluble oxydant. Ce savant avait étudié la formation de la laque japonaise, ou urushi. Cette laque provient du suc laiteux du *rhus vernicifera*, arbre de 9 à 12 pieds de haut, et, dit Hikorokuro Yoshida, ressemblant à un arbre à cire ordinaire. Il existe deux sortes d'urushi, le Ki urushi et le Seshime urushi. La première est préférable. On l'obtient en incisant la tige de la plante. Cette laque, quand elle est pure, constitue un fluide épais et grisâtre, possédant une odeur douceâtre caractéristique. Son poids spécifique est de 1,0020, à 20° centigrades. Cette laque avait déjà fait l'objet d'une communication de la part d'Ishimatsu³ qui avait montré qu'elle contenait une résine, une gomme, de l'eau et une petite quantité de résidu insoluble dans l'eau dans l'alcool et l'éther.

Hikorokuro put, ensuite, constater que cette laque, étalée à

1. Duclaux, Traité de microbiol., t. 11, p. 570.

2. Hikorokuro Yoshida. Sur la chimie de la laque. *Chem. Society*, Tokio. *Chemical News*, XLVIII, p. 223, 1883 et *J. of the Chemical Society of London*, XLVIII, p. 572, 1883.

3. Ishimatsu. *Philosophical Society of Manchester*, 18 février 1879.

la surface des objets, et abandonnée à l'air humide, ne tarde pas à se transformer en un vernis noir, désormais inattaquable à l'air. Ce vernis est insoluble dans l'eau bouillante, et dans l'alcool. Les acides n'exercent sur lui aucune action.

Le chimiste japonais précipita alors le suc frais par l'alcool. Il obtint ainsi un acide particulier, l'acide urusmique, et une substance toxique et volatile. L'acide urusmique, qui répondrait à la formule $C^{14}H^{18}O^2$, est une substance pâteuse soluble dans la benzine, etc. Elle ne se dessèche pas quand on l'expose à l'air humide. La gomme est identique à la gomme arabique ; le mélange de gomme et d'acide urusmique ne se dessèche pas quand on le soumet à l'action de l'air. La partie, insoluble dans l'alcool et l'eau bouillante, contient une substance spéciale azotée, qui, après ébullition, n'exerce plus aucune action sur l'acide urusmique. Cependant, si après avoir épuisé l'urushi par l'alcool, on traite le résidu par l'eau froide, on obtient un extrait contenant une *substance diastasique*, qui provoque le durcissement de l'urushi. L'auteur conclut à une diastase, parce qu'en l'absence de cette substance, le suc ne se laque pas, tandis que si on l'ajoute au suc dont on l'avait retiré, on lui restitue ses propriétés.

L'auteur a aussi remarqué que la matière noire de la laque est plus oxydée que celle du latex. Le savant japonais en conclut à l'existence d'une diastase oxydante

Après durcissement, l'acide urusmique est transformé en une nouvelle substance, l'acide oxyurusmique, qui répondrait à la formule $C^{31}H^{18}O^3$; il est complètement insoluble dans toutes les substances dont l'auteur a fait l'essai. Hikorokuro Yoshida put également former de l'acide oxyurusmique, en faisant agir de l'acide chromique fort sur l'acide urusmique.

L'acide urusmique est rubéifiant. Il émet des vapeurs irritantes, qui en rendent le maniement difficile. Aussi faut-il une grande prudence aux ouvriers qui manipulent cette substance, car elle attaque énergiquement la peau, et détermine des ulcérations fort douloureuses. Ce fait est bien connu des travailleurs chinois et japonais.

Une température de 20 à 23° favorise l'action de la diastase.

Enfin, le chimiste japonais montra que la présence d'eau est nécessaire au durcissement de la laque. C'est ainsi que les ouvriers qui la manient, sont obligés de travailler par les temps humides. Si l'atmosphère est sèche, la couche superficielle du latex devient en effet visqueuse et rougeâtre. L'opération alors est manquée.

Ce phénomène a attiré l'attention de Perkins¹. D'après lui, le fait que la laque, à l'inverse des autres vernis, ne peut sécher et durcir qu'à l'air humide, mérite d'être signalé.

Malheureusement Hikorokuro Yoshida n'appuyait sa théorie sur aucune preuve. Le président de la Chemical Society of London, M. A. Perkins le fait remarquer. C'est également l'avis de M. Duclaux². « Ni le latex, ni la laque, dit-il, ne sont connus chimiquement, et l'augmentation de la proportion d'oxygène dans la dernière peut tout aussi bien être attribuée à l'élimination d'un corps moins oxygéné par l'action diastasique, ou bien à une hydrolisation, qui introduisant dans la molécule le corps le plus oxygéné de la nature, l'eau, y augmente par là la proportion d'oxygène, qu'à une oxydation véritable. »

De plus, cette oxydation était-elle le fait d'un corps qui se désoxyde ou d'un transmetteur d'oxygène? C'est ce que les expériences du savant japonais ne disaient pas.

M. Lindet, qui en 1883, avait recherché les causes du noircissement du cidre, laissait planer le même doute sur la question de savoir si cette coloration, qui a pour cause une oxydation, est due à une diastase.

M. Gabriel Bertrand a également étudié la laque. Il est arrivé à des résultats sensiblement analogues à ceux d'Hikorokuro Yoshida.

1. *J. of. chem. Soc. of. London*, XLVIII, p. 472, 1883.

2. Duclaux. *Traité de microbiologie* t. II, p. 571, article oxydases.

CHAPITRE II

RECHERCHES DE M. GABRIEL BERTRAND¹

Les travaux de M. Bertrand ont porté sur le latex, ou suc, de l'écorce de divers arbres de la famille des Anacardiacés, en particulier du *Rhus succedanea*. Le latex de cet arbre peut servir à laquer. Ce latex est une crème épaisse, d'un blond clair. Maintenu à l'abri de l'air, dans des vases clos remplis et bien bouchés, elle se conserve fort longtemps. Par contre, dès qu'elle est en contact avec l'air atmosphérique, elle brunit, puis noircit, prend une consistance très dure et forme un enduit noir très brillant, tout à fait inaltérable, qui protège le reste du latex. Mais il est absolument indispensable que ce latex, soit exposé à l'air humide. Ces faits avaient été déjà observés par Hikorokuro Yoshida.

Pour séparer les éléments constitutifs de ce latex, on y ajoute quatre à cinq fois son volume d'alcool. Cette addition empêche la transformation du latex, et détermine la formation d'un précipité, qu'on sépare en filtrant sur une toile fine. On le délaie dans l'alcool à plusieurs reprises, en ayant soin de filtrer chaque fois, et on renouvelle cette opération jusqu'à ce que le liquide de lavage ne se trouble plus par addition d'eau. Alors on réunit tous les liquides alcooliques, on les distille dans le vide, puis on les agite avec de l'eau, qui enlève un peu de glucose et des sels minéraux, et ensuite avec de l'éther, qui enlève un liquide huileux épais auquel Bertrand a donné le nom de laccol². C'est une substance insoluble dans l'eau; soluble

1. G. Bertrand. Sur le latex de l'arbre à laque. *Ac. d. Sc.*, 1894, t. CXVIII, p. 1215, et *Soc. Biol.*, 1894, XLVI, p. 478.

2. G. Bertrand. Latex de l'arbre à laque. Nouvelle diastase contenue dans ce latex : la laccase. *Soc. Biol.*, 94, t. XLVI, p. 478.

par contre, en toutes proportions, dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine, la ligroïne. Il s'oxyde facilement.

Le laccol n'est pas autre chose que l'acide urushique dont parle Hikorokuro Yoshida.

Le laccol se comporte, vis-à-vis de certains réactifs, tels que le perchlorure de fer ou de l'acétate de plomb, comme certains phénols polyatomiques.

Ce laccol en solution alcoolique, et précipité par l'eau, donne une émulsion blanche, analogue au latex de la plante qui l'a fourni, mais cette émulsion ne subit aucune altération en présence de l'air, même humide. Si on ajoute, à cette émulsion, une petite quantité du précipité alcoolique du latex, on la voit rapidement brunir, puis noircir, et plus vite encore si on l'agite à l'air. C'est parce que ce précipité, comme nous le verrons tout à l'heure, contient la diastase oxydante, la laccase¹. C'est par l'action de l'oxygène et de la laccase sur le laccol, que le latex se transforme en un vernis dur et brillant, qui est la laque proprement dite.

Mais si on prend soin de faire bouillir la solution aqueuse du précipité alcoolique du latex, avant de l'ajouter à l'émulsion de laccol, il ne se produit plus rien.

Donc :

1° Ce précipité contient une diastase ;

2° Cette diastase amène une oxydation.

Bertrand avait cru, tout d'abord, que la transformation du laccol comprenait deux phases, l'oxygène agissant pendant la première, et la laccase pendant la seconde. Il ne tarda pas à revenir sur cette opinion, lorsqu'il vit que le laccol, substance naturellement oxydable, absorbe l'oxygène beaucoup plus vite, et en bien plus grande quantité, lorsqu'il se trouve en présence de son ferment. Ce fait ne peut être expliqué que parce que la laccase est *l'agent provocateur de l'oxydation*.

1. M. Jean a fait paraître en 1899 un intéressant travail où il expose le rôle que joue l'oxydase dans la formation de la laque japonaise. (M. Jean, *Rev. ch. Ind.*, 1899, p. 1073.)

Pour le démontrer, Bertrand¹ fait agir la laccase, non plus sur le laccol, à cause des dangers que présente son maniement, mais sur des corps facilement oxydables : l'*hydroquinone* et le *pyrogallol*². A la fin de l'expérience, on extrait les gaz pour procéder à leur analyse. Quand on emploie l'hydroquinone, on voit la solution se colorer en rose, pour foncer de plus en plus, puis apparaître des lamelles cristallines. On constate que l'*oxygène a disparu du ballon*. Le liquide exhale une odeur de quinone ; quant au précipité, c'est de la quinhidrone.

La laccase a donc provoqué l'oxydation de l'hydroquinone. Si on la fait bouillir au préalable, la solution d'hydroquinone peut être agitée pendant plusieurs jours à l'air sans absorber d'oxygène, ni subir d'altération.

Avec le pyrogallol, on obtient un résultat semblable ; il se précipite des aiguilles d'un corps analogue à la purpurogalline de M. Aimé Girard. Cette expérience avait déjà été faite par Struve, qui avait constaté que le mélange de pyrogallol et de gomme, produit de la purpurogalline. En même temps, on reconnaît que l'*oxygène a disparu* et qu'il a été remplacé, *en grande partie par du gaz carbonique*.

« Il y a donc là, dit Bertrand, un échange gazeux qui ressemble en quelque sorte à une respiration artificielle, et peut-être représente-t-il un phénomène très voisin de ceux qui se passent dans la respiration des végétaux ».

On ne peut objecter la présence de microorganismes, car les expériences sur la laccase ont été conduites le plus aseptiquement possible.

L'existence d'une diastase oxydante est donc parfaitement établie. Ces ferments méritent le nom d'oxydases ; la laccase est capable d'oxyder l'hydroquinone, le pyrogallol, le laccol, l'acide gallique, le tannin avec absorption d'oxygène et dégagement de gaz carbonique. En recherchant systématiquement

1. Bertrand. *Ac. Sc.*, 1895, t. CCI, p. 266 et *Arch. Physiol.*, XXVIII, 1896.
— Sur la laccase et le pouvoir oxydant de cette diastase. — Du même. Force oxydante de la laccase. *Bull. Soc. chim.*, t. XII, p. 361 à 365 et t. XIII, p. 361.

2. *Acad. Sc.*, p. 267.

l'existence de la laccase dans un grand nombre de végétaux. on voit qu'elle est très répandue ¹.

M. Bertrand a utilisé, pour déceler la présence de la laccase, l'action qu'elle exerce sur l'hydroquinone et le pyrogallol, qui deviendront, dès lors, de très bons réactifs de ce ferment oxydant. Mais il est une autre réaction très sensible et qu'il est préférable d'employer, c'est la coloration bleue que prend la résine de gaïac, en s'oxydant sous l'influence combinée de l'air et de la laccase. Non oxydée, la solution alcoolique de résine de gaïac est une émulsion blanche. Bertrand ² reconnut ainsi, fait déjà constaté bien des années auparavant par Planche et Schœnbein, qu'un grand nombre d'organes végétaux contiennent de la laccase, notamment les tubercules de dahlia et de pomme de terre, le rhizome du balisier, les racines de betterave et de navet, les tiges d'asperge, les pommes, les poires, etc. Souvent Bertrand est arrivé à isoler la laccase de ces plantes : enfin, fait important, un grand nombre d'expériences lui ont appris que ce sont, en général, les organes en voie de développement rapide qui sont les seuls riches en laccase.

Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase.

Bertrand ³ rechercha alors quel était l'agent actif de la diastase. Dans ce but, il calcina le ferment soluble oxydant de l'arbre à laque. L'analyse des cendres y décela une quantité relativement considérable de manganèse, soit 2,50 p. 100 du poids total des cendres.

Restait à savoir si c'était là une simple *coïncidence* ou si l'*activité du ferment soluble était due à la présence du manganèse*. Pour cela, Bertrand ⁴ essaya d'éliminer le manganèse de la lac-

1. Bertrand. Recherche et présence de la laccase dans les végétaux. *Acad. des Sc.*, 1895, t. CXXI, p. 166 et *Jour. Pharm. et chimie*, 1895, t. II, p. 280.

2. Bertrand. *J. Ph. et ch.*, 1820, t. VI, p. 16.

3. Bertrand. *Acad. d. Sc.*, CXXII, p. 1132, 1896.

4. Bertrand. Sur l'intervention du Manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase. Sur l'action oxydante des sels manganoux et sur la constitution

case. Il n'y put parvenir. Il usa alors d'un autre procédé. Certaines plantes vertes, telles que la luzerne, contiennent des substances très voisines de la laccase¹, mais très pauvres en manganèse; et il essaya, sur une solution d'hydroquinone, la puissance oxydante de cette laccase. Elle était très faible. Très faible également avec du manganèse seul; mais très grande avec la laccase de luzerne, additionnée de manganèse, comme le démontrent les chiffres suivants. Toutes choses égales d'ailleurs, la quantité d'oxygène absorbée en six heures fut :

1° Avec manganèse seul, de 0,^{cc}3;

2° Avec laccase seule (de luzerne), de 0,^{cc}2;

3° Avec laccase additionnée de manganèse, de 6,^{cc}3.

Le pouvoir oxydant est donc en rapport direct avec la teneur en manganèse.

Enfin M. Bertrand² ajoute que le manganèse ne lui paraît remplaçable, dans la laccase, par aucun autre métal, même le fer.

Ces expériences montrent le rôle important que jouent les métaux dans les phénomènes biologiques. Les conclusions de M. Bertrand viennent confirmer encore les faits qu'il avait observés avec M. Mallèvre³, trois années auparavant : à savoir que la pectase est incapable de transformer la pectine, lorsqu'elle est complètement débarrassée du calcium qui l'accompagne dans les sucs cellulaires; mais qu'il suffit d'ajouter une trace de calcium à la solution de pectase, pour lui rendre son activité.

Nous entrons, nous le voyons, dans une voie inexplorée jusqu'alors : « C'est donc une notion nouvelle qui s'affirme, dit ce chimiste, et qui doit être étendue. Désormais il faudra tenir compte, dans l'étude des ferments solubles, non seulement de cette substance organique et très altérable, à laquelle nous

chimique des oxydases. *Acad. d. Sc.*, t. CXXIV, p. 1032, 1897, et p. 1355. 14 juin 1897, et *J. Ph. et Chim.*, 1897, 6^e série, t. VI, p. 30.

1. Bertrand, *Acad. Sc.*, CXXI, p. 166 1895.

2. Bertrand. *Acad. Sc.*, t. CXXIV, 1897, p. 1034.

3. Bertrand et Mallèvre. *Acad. Sc.*, CXIX, p. 1012 1894 et CXX p. 110, 1895.

attachions jusqu'ici toute idée de ferment soluble, mais encore de celles qu'on pourrait appeler co-ferments (ici minérales, là peut-être organiques), qui forment avec la première le système véritablement actif. »

Il n'y a pas que le manganèse qui puisse servir d'oxydant. En effet, M. le professeur Bourquelot¹ a montré que tous les métaux qui ont deux ou plusieurs états d'oxydations, peuvent jouer le rôle du manganèse. Ainsi l'oxyde cuivrique devient cuivreux par réduction, puis de nouveau cuivrique par oxydation.

1. Bourquelot, *J. Ph. et ch.*, 1900, t. XI, p. 511.

CHAPITRE III

DÉFINITION DES OXYDASES. SÉPARATION DES OXYDASES DES AUTRES CORPS OXYDANTS

Les ferments oxydants, avons-nous dit, sont très répandus dans la nature. Il existe, en effet, des oxydases végétales autres que la laccase. Mais avant de nous en occuper, nous allons nettement délimiter notre sujet, donner une exacte définition des oxydases, et les séparer des autres corps oxydants.

M. le professeur Em. Bourquelot¹ a établi une *classification* des différents corps oxydants, que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. Les corps, que nous désignons aujourd'hui sous le nom de *ferments oxydants*, sont ceux que Schœnbein appelait « Sauerstofferreger » ou « excitateurs d'oxygène ». Ces corps donnent, avec le gaïac, une coloration bleue (Schœnbein), une coloration violette avec le paraphénylènediamine, additionné de naphтол et de carbonate de potassium (Röhmman et Spitzer), et une coloration grenat avec le gaïacol (Bourquelot).

Mais M. le professeur Bourquelot fait, avec raison, remarquer que ces *réactions peuvent se produire avec des substances oxydantes qu'on ne peut ranger parmi les ferments oxydants*, d'où des confusions possibles.

M. Bourquelot distingue quatre classes de matières oxydantes que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. Nous verrons qu'il existe, d'ailleurs, des caractères qui permettent de différencier, d'une part les ferments oxydants véri-

1. Bourquelot Remarques sur les matières oxydantes que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. *Soc. Biol.*, 1897, t. II, p. 402 à 406 et p. 498. *J. Ph. et Ch.* 6^e série, 1897, t. V. p. 465.

tables, d'autre part, les corps doués de propriétés oxydantes. Ces quatre classes sont :

1° *L'ozone*. — D'après Schœnbein, une macération aqueuse d'orge germée, agitée au contact de l'air ozonisé, donne la réaction bleue avec le gaïac. Cette propriété disparaît spontanément, au bout de quelques heures ; et immédiatement, à la température de l'ébullition.

M. Portier¹ critique avec raison cette expérience. Il dit, en effet, avoir eu entre les mains une diastase d'orge germé qui renfermait une quantité, faible à la vérité, de ferment oxydant. Cette diastase, dissoute dans l'eau, donnait des solutions qui bleuissaient nettement et rapidement la teinture de gaïac, préparée le jour même. Il est donc possible qu'un fait analogue se soit passé dans l'expérience de Schœnbein.

Du reste, on sait que l'ozone, mis en présence de substances organiques, est instantanément décomposé : on pourrait donc, comme le fait remarquer Bunge², introduire dans le sang de grandes quantités d'ozone sans arriver à en extraire une molécule. Il ne saurait donc y avoir confusion.

2° *Les ozonides ou ozonträger* de Schœnbein.

D'après Schœnbein, ces corps emmagasinaient, en quelque sorte, de l'oxygène, dont une partie serait à l'état actif, c'est-à-dire à l'état d'ozone. Ils oxydèrent les corps oxydables, en leur cédant de l'ozone. C'est ainsi que la quinone est une ozonide. Mais ces ozonides se différencient des véritables ferments oxydants, d'après M. Bourquelot, par ce fait que leur activité est détruite assez rapidement par l'addition de substances albuminoïdes, comme le lait, le sérum, l'urine, etc. De plus, leur action oxydante n'est pas accompagnée d'une absorption d'oxygène, puisqu'elle n'est due qu'à la présence de l'ozone. L'oxygène qu'ils renferment une fois employé, ces corps deviennent inactifs.

Enfin la dialyse permet de séparer ces substances des ferments.

1. Portier. Les oxydases dans la série animale, Paris, 1897.

2. Bunge. Chimie biologique, 2^e édition, traduction française, p. 241.

3° Dans un troisième groupe, M. Bourquelot range les corps qui sont oxydants à l'aide de l'oxygène de l'air, auquel ils communiquent une certaine activité chimique. Ce sont les ferments oxydants véritables. Leur caractère essentiel est d'agir, par leur présence, au contact de l'oxygène libre, pour fixer, sur la substance à oxyder, une quantité presque indéfinie d'oxygène. Leur action est donc toujours accompagnée d'une absorption plus ou moins considérable d'oxygène. C'est ainsi que l'indigo, certains sels manganoux et ferreux devraient être rangés dans cette catégorie.

M. le professeur Em. Bourquelot cite, comme exemple, une solution d'indigo, additionnée de carbonate de potasse et de glucose. Chauffée, la solution se décolore ; si on la laisse refroidir elle absorbe l'oxygène de l'air et se recolore en bleu. Si on chauffe encore une fois, l'indigo se réduit à nouveau, pour oxyder le glucose ; et ce cycle peut se reproduire indéfiniment, jusqu'à oxydation de la totalité du glucose.

D'après M. Portier, il n'y a pas lieu de séparer, au point de vue de leur mode d'action, les corps de cette troisième catégorie les uns des autres. Il n'en va plus de même, ajoute-t-il, si on a égard aux propriétés physiques de ces corps ; et on devrait subdiviser les corps de la troisième catégorie en deux groupes, dont l'un renfermerait *les corps* oxydants incapables de dialyser, et détruits par la chaleur. Ces corps seuls devraient être considérés comme des ferments oxydants.

D'après M. Portier, la découverte, par M. Bertrand¹, des propriétés oxydantes et du mode d'action des sels manganoux n'infirmerait en rien l'existence de vrais ferments oxydants. Le ferment soluble fut jusqu'à présent, pour le physiologiste, un agent mystérieux ; par ses intéressantes études sur le pouvoir oxydant des sels manganoux, pouvoir qui croît à mesure qu'augmente le poids moléculaire de l'acide, M. Bertrand nous a montré toutes les transitions qui existent entre une substance purement chimique, et un vrai ferment soluble.

1. Bertrand. Sur l'action oxydante des sels manganoux et sur la constitution chimique des oxydases. *Comptes rendus. Acad. d. Sciences.*, t. CXXIV, p. 1355.

4° Enfin, M. Bourquelot place, dans un quatrième groupe, les substances qui, mises en présence de l'eau oxygénée, la décomposent, et produisent, par conséquent, de l'oxygène naissant qui possède toutes les propriétés de celui qui a été modifié. « excité » par le ferment oxydant.

M. Bourquelot range, dans cette catégorie, les macérations de graines de maïs, de courge, le sérum de sang de bœuf. Ce sont des *ferments oxydants indirects*, ou anaéroxydases.

M. Bourquelot cite l'exemple suivant : « Prenons, dit-il, une macération de graines de maïs; elle ne colore pas la teinture de gaïac (substance oxydable), additionnons-la de deux gouttes d'eau oxygénée, elle bleuit fortement le réactif de gaïac. La graine de maïs renferme donc une substance qui décompose l'eau oxygénée, et donne, à une partie de l'oxygène qui se dégage, une activité telle, qu'il oxyde immédiatement la teinture de racine de gaïac ».

La graine de maïs ne contient donc pas un ferment direct, mais un ferment indirect, puisqu'il est obligé d'avoir recours à un intermédiaire très oxygéné, l'eau oxygénée.

Donc, pour M. Bourquelot¹, les *oxydases* appartiennent au grand groupe des diastases ou enzymes, et possèdent comme *caractères communs aux diastases en général* :

1° Possibilité de déterminer, sous un poids infiniment petit, des transformations infiniment grandes, c'est-à-dire qu'elles sont douées de pouvoir catalytique ;

2° Influence constante de la chaleur sur l'activité du ferment soluble, cette activité croissant avec la température jusqu'à une limite optima de 40 à 45° en moyenne, faiblissant, au contraire, au delà de 60 à 70°, pour se détruire complètement à 100°² ;

3° Précipitation par l'alcool fort, dans lequel elles sont insolubles ;

4° Solubilité dans l'eau lorsqu'elles ont été desséchées et réduites en poudre, après le traitement à l'alcool ;

1. Bourquelot. Congrès international de Moscou, 1897, *J. Ph. et Ch.*, 6^e série, t. VI, p. 426.

2. Bourquelot *Soc. Biol.*, 97, t. XLIX, p. 687.

5° Fixation sur les précipités déterminés au sein des mélanges qui les contiennent ;

6° Absence du pouvoir de dialyser.

Comme *caractères appartenant en propre aux ferments oxydants* ils possèdent :

1° Pouvoir d'oxydation, se manifestant en présence d'oxygène libre (gazeux ou dissous) ;

2° Action oxydante, s'accompagnant d'une notable absorption d'oxygène.

Terminons en citant l'excellente définition qu'a donnée, du ferment oxydant, Duclaux¹. Le caractère d'action des oxydases est « de permettre à l'oxygène atmosphérique de se porter rapidement à la température ordinaire, et dans des conditions qui restent physiologiques, sur des corps que cet oxygène, sans les oxydases, n'attaqueraient que plus lentement. »

Nous abordons maintenant le *mode d'étude général des oxydases*, avec les réactifs de ces ferments, et le dosage de leur activité.

1° Réactifs. — Pour mettre en relief l'action oxydante du ferment, certaines réactions sont nécessaires ; et on emploie presque toujours une réaction colorante. Dans certains cas l'action oxydante du ferment se traduit par une décoloration, si le composé oxydé qui se forme est incolore. Mais, en général, on emploie plutôt la réaction inverse, c'est-à-dire qu'on utilise, pour caractériser le ferment, la formation d'un composé oxydé coloré.

D'après MM. Enriquez et Sicard², il faut distinguer deux cas, selon que le phénomène d'oxydation apparaît, ou non, directement appréciable. « Dans le premier cas, disent ces auteurs, il s'agit d'un changement de coloration ou d'aspect du liquide ou du tissu, après simple exposition à l'air. C'est ainsi que l'hémolymphe de certaines écrevisses s'oxyde spontanément à l'air.

1. Duclaux, *Microbiologie*, t. II. Diastases toxines et venins, p. 565.

2. Enriquez et Sicard. *Les oxydations de l'organisme*. Paris, Baillière, 1902.

d'après M. Giard¹. La bile prend, sous l'action de la chaleur et de l'oxygène de l'air, une teinte verdâtre, comme l'ont montré MM. Dastre et Floresco² et M. Camus³.

Le phénomène d'oxydation peut donc être visible directement, sans l'intervention d'une réaction. Nous constatons des faits analogues dans le règne végétal. La section d'une pomme, d'une feuille de dahlia, prennent spontanément, à l'air, une coloration brune. De plus, M. Lindet a démontré que le jus de pomme absorbe l'oxygène de l'air, et dégage du gaz carbonique. Le jus bouilli perd cette propriété, de même que celle de se colorer à l'air.

Nous avons vu que le latex de l'arbre à laque se colore spontanément à l'air. Nous n'insistons pas sur ces faits que nous avons exposés déjà, à propos des travaux de M. G. Bertrand.

Mais la plupart du temps, le phénomène n'est pas directement appréciable. Il sera nécessaire d'ajouter une autre substance oxydable pour provoquer un changement d'aspect ou de coloration. En ce cas, disent MM. Enriquez et Sicard⁴ « il semblerait qu'il fût logique de placer l'extrait, le suc, le liquide en expérience sous une cloche fermée, et qu'il suffise, pour constater la réalité du phénomène, de mesurer l'oxygène absorbé. L'expérience a appris cependant qu'il fallait, dans la très grande majorité des cas, provoquer le phénomène par l'adjonction d'une substance oxydable. Cette dernière peut alors révéler son oxydation de deux manières différentes, soit en changeant de couleur ou d'aspect ; c'est ainsi que la teinture de gaïac se colore en bleu, l'hydroquinone se colore en marron ; le gaïacol en rouge ; soit en se transformant en d'autres produits, décelables et dosables par des moyens chimiques ; c'est ainsi que l'aldéhyde salicylique se transforme en acide salicylique,

1. Giard. Sur l'existence chez certains animaux d'un ferment bleuisant la teinture alcoolique de gaïac. *Soc. Biol.*, 16 mai 1896.

2. Dastre et Floresco. Contribution à l'étude de la Bilirubine. *Soc. Biol.*, 27 mars et 3 juillet 1897.

3. Camus. L'influence de la chaleur sur l'oxydation de la bile. *Soc. Biol.*, 3 avril 1897.

4. Enriquez et Sicard, *Loc. cit.*

l'alcool benzylique, en acide benzoïque ». C'est ce que nous avons vu en étudiant les expériences de Schmiedeberg.

Nous adopterons donc l'excellente division de MM. Enriques et Sicard et distinguerons deux groupes de réactifs des ferments oxydants.

A. Réactifs de la première série. — Disons immédiatement que ces réactifs servent surtout à caractériser les oxydases végétales, tandis que ceux de la deuxième série sont surtout employés pour l'étude des phénomènes d'oxydation chez les animaux.

Les réactifs du premier groupe comprennent : la teinture de gaïac, le gaïacol, le réactif de Röhmman et Spitzer ou paraphénylènediamine, le tétraméthylparaphénylènediamine, le laccol, l'hydroquinone, le pyrogallol, le paramidophénol et enfin la phénolphthaline.

1° Teinture de gaïac. — D'après Hadelich, la teinture fraîche de résine de gaïac contient, comme agent actif, un acide, l'acide gaïaconique, qui est rouge. Sous l'influence d'une cause oxydante, cet acide se transforme, comme l'a montré Schœnbein, en un complexe bleu assez mal défini, le gaïacosonide, ou ozonide de l'acide gaïaconique.

Pour préparer cette teinture, on prend un morceau de résine aussi frais que possible, on le triture, et on verse la poudre ainsi obtenue, dans un flacon de verre noir. On le remplit de chloroforme, et on bouche à l'émeri. On laisse en contact pendant dix à douze heures, à l'obscurité, puis on verse la solution de chloroforme dans un ballon de verre noir. On évapore dans le vide à 40° et on dessèche, toujours dans le vide, sous une cloche noircie. On prend alors 1 gr. 50 de cette poudre sèche, et on y ajoute 100 grammes d'alcool : on met le tout dans un flacon de verre noirci. Ces opérations doivent être faites à l'abri de la lumière.

Pour utiliser ce réactif, on en verse quelques gouttes sur la coupe du végétal : la présence d'oxydase, ou même d'un composé oxydant, détermine la formation d'une coloration bleue.

Mais il est une autre forme, sous laquelle le réactif est très sensible. Pour le préparer, il suffit de verser quelques gouttes de cette teinture dans de l'eau distillée; et on obtient ainsi une émulsion blanche. En présence de diastases, on observe une belle couleur bleue, due à la formation de gaïacozonide bleu.

Les oxydases agissent directement sur la teinture de gaïac, sans addition d'eau oxygénée. D'autres ferments, au contraire, n'agissent qu'en présence d'eau oxygénée; ce qui nous permet de différencier les ferments en deux classes :

a. Les ferments oxydants *directs*.

b. Les ferments oxydants *indirects*¹.

Déjà Schœnbein² avait remarqué que la teinture de gaïac bleuit au contact des oxydants. Mais il avait attribué ce fait à l'ozone. Depuis, Lauder Brunton³ a étudié ce phénomène, et constaté la formation d'une coloration bleue, quand on verse de la teinture alcoolique fraîche de résine de gaïac sur des tranches de pomme de terre, mais il avait cru que la réaction était due aux propriétés ozonisantes du protoplasma.

Selon M. G. Bertrand⁴, la teinture de gaïac constitue un excellent réactif des ferments oxydants. Cependant la réaction du gaïac n'est pas d'une certitude absolue. En effet, la transformation de l'acide gaïaconique en gaïacozonide, peut être provoquée par d'autres causes que par la présence d'une oxydase. C'est ainsi que MM. Kastle et Loewenhardt⁵ ont constaté que, lorsque les extraits de pulpe de pomme de terre devenaient inactifs vis-à-vis de la teinture de gaïac, il suffisait d'y ajouter de l'eau oxy-

1. Ce fait a été également étudié par Grüss. Grüss, Sur les oxydases et la réaction du gaïac. *Ber. Bot. Ges.*, XVI, p. 129 à 139.

2. Schœnbein. *J. f. Prakt. ch.*, t. XXII, p. 198.

3. Lauder Brunton. Traité de Pharmacol. de thérapeut. et de matière médicale. Trad. Deniau et Lauwern, 3^e édit., p. 86.

4. G. Bertrand. *Bull. Société chimie*, 1895.

5. Kastle et Loewenhardt. On the Nature of certain of the oxydizing ferments *Amer. chem. journal*. Vol. XXVI. N^o 6, p. 529-570. et *Journ. Pharm. et chim.*, 02, XV, p. 286.

génée pour régénérer leur activité. Bien plus, l'eau oxygénée communique de l'activité aux extraits qui sont inactifs par nature. Ce phénomène amena les deux savants américains à étudier l'action d'autres peroxydes. Ils trouvèrent qu'un extrait frais de foie de veau, additionné d'une faible quantité de peroxyde de benzoyle, donnait, avec la teinture de gaïac, la coloration bleue. Il en est de même, lorsque l'extrait a été, au préalable, porté à l'ébullition.

Les peroxydes organiques sont donc susceptibles d'agir sur la teinture de gaïac. En effet, l'expérience fournit des résultats positifs avec les peroxydes de plomb, de manganèse, etc. L'eau oxygénée seule, si elle est suffisamment diluée, est capable de donner une légère coloration bleue¹.

On admettait, jusqu'à ces derniers temps, pour les autres diastases, qu'il suffisait de mettre, dans le liquide, de l'eau oxygénée pour qu'il y eut production de gaïacozonide par suite de l'action hydrolysante des diastases sur l'eau oxygénée. Selon M. Pozzi Escot² toute une classe de diastases, les réductases, échapperaient à cette caractérisation. Bien plus, les réductases seraient capables de décomposer le gaïacozonide par réduction, et pourraient ainsi s'opposer à la caractérisation des autres diastases, par le gaïac. Il y aurait même là une cause d'erreur importante dans la recherche des ferments oxydants.

Il est également une autre source de confusion, qui peut survenir au cours des recherches avec la teinture de gaïac. Lorsque la teinture de résine de gaïac n'est plus de première fraîcheur, ou lorsqu'elle a été insolée, il s'y forme des composés oxygénés peu stables, de la nature des peroxydes. Il s'ensuit qu'une substance, ne contenant que des oxydases indirectes, sera capable de bleuir la teinture de gaïac, sans l'adjonction

1. Récemment M. Hunger a publié une excellente étude sur les réactions des oxydases et des peroxydases. (Hunger. Oxydasesreaktion und peroxydase. *Ber. Bo., Ges.*, t. XIX, p. 374.)

2. Pozzi Escot. Sur une importante cause d'erreur dans la recherche des diastases. *Ac. Sc.*, CXXXIV, p. 479. *Bull. Soc. chim.*, 1902, XXVII, p. 460. *Ann. et Rev. de Chim. analyt.*, t. VII, p. 185.

d'eau oxygénée. M. le professeur Bourquelot et M. Pawleski¹ ont d'ailleurs démontré l'incertitude de la réaction du gaïac.

On évite cette cause d'erreur en n'utilisant que de la teinture parfaitement fraîche et préparée extemporanément.

Il est encore un autre moyen recommandé par le professeur Schär², et qui consiste à se servir de résine de gaïac dissoute dans le chloroforme. Cet auteur recommande, d'ailleurs, la résine de gaïac comme un excellent réactif de l'ozone et de certains corps oxydants³.

^{2°} *Le gaïacol*. — C'est l'éther monoéthylique de la pyrocatechine. Ce réactif a été proposé par M. le professeur Bourquelot⁴, qui a montré que l'emploi de la résine de gaïac présente des inconvénients : à la longue elle s'altère et perd ses propriétés. Aussi propose-t-il d'employer une solution aqueuse de gaïacol cristallisé. Elle prend, sous l'action du ferment de *Russula delica*, une belle teinte rouge orangé, puis il se forme un précipité grenat.

M. Bourquelot⁵ fait remarquer que le gaïacol ressemble beaucoup à la résine de gaïac. En effet :

^{1°} Il est coloré par le ferment de beaucoup de phanérogames (gomme arabique, gomme d'abricotier), comme l'a montré Schär⁶ ;

^{2°} On peut le dissoudre dans l'hydrate de chloral, de même que le gaïac ;

^{3°} Au même titre que le gaïac, le liquide, coloré par un ferment oxydant, se décolore à 100° ;

1. Pawleski. De l'incertitude de la réaction de gaïac sur les diastases. *Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXX, p. 1313.

2. Schär. Sur les ferments oxydants végétaux en général, et du phytolacca decandra en particulier. *J. Ph. et ch.*, 1^{er} juin 97, p. 541.

3. Schär. Sur l'emploi de la résine de gaïac comme réactif. *Journ. Pharm. et ch.*, 1895, t. I, p. 89. *Apotheker Zeitung*, 1894, p. 749.

4. Bourquelot. Sur l'emploi du gaïacol comme réactif des ferments oxydants. *Soc. Biol.*, t. XLVIII, p. 896, 13 nov. 1896.

5. Bourquelot. Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons. Son action sur quelques dérivés éthers du phénol. *J. Ph. et ch.*, 1896, t. IV, p. 440.

6. Schaer. (Ueber die Guajactinctur als Reagens. *Apothek. Zg.*, 1894, p. 749).

4° Enfin, si, à une solution de gaïac bleuie, on ajoute de l'aniline, la coloration disparaît.

Il en est de même avec le gaïacol, comme si le composé bleu ozonide cédait l'oxygène, qu'il vient de fixer, au composé oxydable que l'on y a ajouté (Schoenbein). « On voit donc, dit M. Bourquelot, dans ces expériences les composés oxydés céder facilement leur oxygène à d'autres composés qui peuvent peut-être le céder à leur tour. Il est possible que de tels faits puissent servir à expliquer l'action physiologique du gaïacol dans les maladies de la respiration. »

Il y a également des différences entre le gaïacol et le gaïac, c'est-à-dire qu'il peut exister :

1° Des liquides capables à la fois de bleuir le gaïac, de rougir le gaïacol et de noircir la tyrosine;

2° Des liquides ne possédant que les deux premières propriétés;

3° Des liquides ne possédant que la première propriété.

3° *Le paraphénylènediamine*. — Ce réactif a été proposé par Röhmann et Spitzer¹.

On fait une solution mère :

Paraphénylène diamine	}	à à 1,40 à 1,50 grammes.
Naphtol		
Soude		
Eau		100 grammes.

On dilue cette solution mère dans l'eau distillée, à 1/50 ou à 1/100. A l'air libre, elle devient progressivement violette, puis bleue; mais ces colorations successives se produisent lentement. On les obtient instantanément en ajoutant, au mélange, une petite quantité d'oxydase. M. Portier² déclare n'accorder qu'une médiocre confiance à ce réactif car, dit-il, additionné d'eau distillée et placé à l'étuve à 40°, il subit rapidement le changement de coloration qui vient d'être décrit.

1. Röhmann et Spitzer. Ueber Oxydationswirkungen thierischer Gewebe *Ber. DD. Ch. Gesell.*, XXVIII, p. 567.

2. Portier. Les oxydases dans la série animale. Thèse. Paris, 1897, p. 27.

4° *Le tétraméthylparaphénylènediamine*. — Une autre classe de réactifs qualitatifs appartient à la série des phénols. Ce sont les indophénols et les amines phénoliques. Parmi ces corps il en est un, étudié par M. Grüss, c'est le tétraméthylparaphénylènediamine, qui a pour formule $C^6H^4Az(CH^{3.3})^2$. Il avait d'abord été obtenu par Würster, qui l'utilisa pour déterminer l'énergie de diverses substances oxydantes. M. Grüss emploie le procédé suivant : il se sert de bandes de papier trempées dans une solution, alcaline ou non, de ce réactif. Dans le premier cas, il appelle ce papier « tétra », dans le deuxième « tétrasodé ».

Le tétraméthylparaphénylènediamine est un réactif d'une extraordinaire délicatesse, si bien que certains auteurs, en raison de son extrême sensibilité, sont opposés à son emploi.

La préparation du tétraméthylparaphénylènediamine est assez délicate ; elle a fait l'objet d'un intéressant article de MM. Richard Meyer et Müller¹.

5° *Le laccol*. — Nous avons déjà parlé du laccol, à propos de la découverte, par M. G. Bertrand, de la laccase de l'arbre à laque.

6° *L'hydroquinone*. — On peut l'employer en solution à 1 p. 100, dans l'eau distillée. Sous l'influence de l'oxydase, l'hydroquinone est transformée en quinone, reconnaissable à sa couleur jaune brun et à son odeur caractéristique.

Lorsque l'oxydase possède une action très énergique, la quinone réagit sur l'hydroquinone non encore transformée, et on voit apparaître dans le liquide des lamelles vertes, qui sont constituées par de la quinhydrone.

Le Pyrogallol ou acide pyrogallique. — On en fait une solution, à 1/60 ou à 1/100, dans l'eau distillée. En présence d'oxydase, le liquide vire au rouge foncé ou orangé, puis il se forme un précipité. Ce dernier peut, d'ailleurs, être recueilli et

1. Richard Meyer et Müller. Préparation du tétraméthylparaphénylènediamine, *Ch. cent. blatt*, 1903, t. II, p. 980.

sublimé en aiguilles rouge orangé, qui se rapprochent beaucoup de la purpurogalline d'Aimé Girard.

On pourrait employer d'autres corps oxydables comme réactifs des ferments oxydants. D'autres réactifs ont été indiqués par M. Bourquelot et par M. Bertrand. Ce dernier a de plus formulé la loi chimique suivant laquelle ils sont groupés.

Exposons très brièvement les recherches de M. Bertrand, à ce sujet¹.

Cet auteur fit réagir, en présence d'oxygène, la laccase sur un grand nombre de corps organiques, tels que alcool, paraldehyde, glucose, urée, et il reconnut que les substances qui s'oxydent le plus facilement appartiennent à la série aromatique, et présentent au moins deux substitutions hydroxylées ou amidées dans leur noyau. C'est lorsque ces substitutions ont lieu en position *para* que l'oxydabilité est maximum. Elle est un peu moindre quand les groupements OH ou AzH² sont situés en *ortho*; elle devient presque nulle s'ils sont situés en *méta*. MM. Auguste et Louis Lumière ont trouvé que la même règle régit le pouvoir développateur des corps organiques pour l'image latente photographique.

M. Bertrand prouve la vérité de son assertion par l'expérience suivante : il met en contact, en présence d'air, de la laccase, et 100 centimètres cubes d'une solution aqueuse d'hydroquinone à 1 p. 100 (ou paradiphénol), et il mesure l'oxygène disparu. Il renouvelle l'expérience avec la pyrocatechine (ou orthodiphénol) et la résorcine (ou métadiphénol), et il constate que la quantité d'oxygène absorbé est très grande dans le premier cas, un peu moindre dans le deuxième, très faible dans le troisième. L'oxydabilité de ces différents diphénols par la laccase dépend, par conséquent, de la facilité avec laquelle ils peuvent se transformer en quinone.

8° *La tyrosine*. — C'est d'après M. Bertrand, le meilleur réac-

1. Bertrand. Sur les rapports qui existent sur la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité sous l'influence de la laccase. *Ac. Sc.*, 1896, CXXII, p. 1132. *Bull. Soc. Ch.* (3) XV, XVI, n° 11, p. 689 et XV, XVI, n° 12, p. 791, 20 juin 1896.

tif, et en quelque sorte physiologique, de la tyrosinase. Cependant, il faut prendre soin de la garder à l'abri de la lumière, car il s'y forme de l'eau oxygénée lorsqu'elle est exposée au soleil, comme l'a montré Gessard¹.

9° *La phénolphtaline*. — Ce réactif a été proposé par J.-H. Kastle et O.-M. Schedd². La phénolphtaline s'obtient par réduction de la phthaléine du phénol, et la reconstitue par oxydation (Baeyer³). Ce réactif pourrait, d'après ces auteurs, servir au dosage de l'action oxydasique, en évaluant colorimétriquement la quantité de phénolphtaléine formée. Mais cette assertion n'est pas acceptée par M. Pozzi Escot⁴.

D'après Kastle et Schedd, les ferments du foie ne paraissent pas exercer d'action accélératrice sur l'oxydation de la phénolphtaline ; au contraire, la phénolphtaline constituerait un réactif de choix, pour l'étude de l'oxydase de la pomme de terre, comme le montrerait l'expérience suivante :

On prend 5 centimètres cubes d'extrait de pomme de terre, et on l'additionne d'un centimètre cube d'une solution de phénolphtaline sodée. On laisse le mélange reposer, quelque temps, à la température ordinaire ; on ajoute alors 1 centimètre cube d'une solution, au 1/20 normale, de lessive de soude. Si on alcalinise, après l'avoir laissé reposer une demi-heure, le mélange d'un extrait aqueux froid de pomme de terre et de phénolphtaline, il se produit une coloration rouge foncé. Si, au contraire, on emploie de l'extrait bouilli, on n'observe qu'une coloration tout à fait insignifiante. De même, si on laisse reposer l'extrait pendant une heure à la température ordinaire, avant d'ajouter le réactif il ne se produit qu'une faible action de l'extrait sur la phénolphtaline.

L'oxydation de la phénolphtaline, par l'oxydase, ne se fait pas

1. Gessard. Sur les réactions des oxydases avec l'eau oxygénée. *Soc. Biol.* 16 mai 03, LV, p. 637.

2. J.-H. Kastle et O.-M. Schedd. Phénolphtaline as a reagent for the oxydising ferments. *Amer chem. journal*, t. XXVI, p. 527 à 539.

3. Bäyer. *An. ch. Liebig*, t. CCH, p. 80.

4. Pozzi Escot. *Ann. et Rev. ch. anal.*, 15 juin 1902.

brusquement, mais progressivement. Il y a là un phénomène analogue à celui qui se produit avec la teinture de gaïac. Ce n'est guère qu'au bout d'une heure que la coloration atteint son maximum d'intensité.

La phénolphthaline peut également servir à déceler des oxydases dans certains produits animaux, tels que la salive humaine.

B. Réactifs de la deuxième série. — On emploie, depuis Schmiedeberg¹, l'alcool benzylique et l'aldéhyde salicylique qui se transforment, le premier en acide benzoïque, le deuxième en acide salicylique. Dans la pratique, on se sert surtout d'aldéhyde salicylique. MM. Abelous et Biarnès² ont fixé, d'une manière définitive, la technique à employer. Ce réactif sert surtout pour les oxydases animales. Disons aussi qu'il y aurait là, un excellent procédé pour mesurer l'activité des oxydases, parce qu'à la fin de l'expérience on peut extraire les gaz avec une pompe à mercure, et savoir la quantité d'oxygène qui a été absorbée. En effet, pour évaluer l'activité des oxydases, on se borne à doser l'oxygène fixé. Mais si on tient à doser exactement l'oxygène décomposé, on emploie la méthode de MM. Lépinois et Carrière³. Elle consiste à prendre l'extrait glyceriné de l'organe qu'on étudie ; on le filtre et on fait agir, dans un uréomètre de Yvon, 2 centimètres cubes du liquide sur 2 centimètres cubes d'eau oxygénée titrée. On mesure les volumes gazeux.

Critique de ces procédés. — Tous les auteurs n'acceptent pas les réactifs que nous venons de passer en revue. D'après MM. Enriquez et Sicard⁴, les réactifs gaïac, paraphénylène diamine, et même gaïacol, seraient infidèles pour la recherche

1. Schmiedeberg. *Arch. f. Experiment. Pathol. u. Pharm.* 1876, t. VI, p. 233 et 1881, t. XIV, p. 288 et 379.

2. Abelous et Biarnès. Nouvelles expériences sur le mécanisme des oxydations organiques. *Soc. Biol.*, 1896, p. 95.

3. Lépinois et Carrière. Ferments oxydants indirects de la glande thyroïde. *Soc. Biol.*, 1898, p. 1177.

4. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme. Paris, Baillière, 1902, p. 40.

des ferments oxydants directs. Ainsi, disent-ils, la teinture de gaïac, vieille de quelques heures, mènerait à bien, avec un tissu de chien récemment sacrifié, la réaction bleue, que ne saurait provoquer la teinture fraîche ou la teinture conservée dans des flacons pleins et soigneusement bouchés. Il en serait de même, pour les solutions de paraphénylènediamine, d'hydroquinone et de pyrogallol.

MM. Enriquez et Sicard donnent de ce phénomène l'explication suivante : « Dans les solutions, se forme de l'eau oxygénée, disent-ils, grâce à l'oxydation directe de ces corps, au contact de l'oxygène de l'air ; ce sont les corps oxydables de Traube. L'eau oxygénée, ainsi formée, peut vivre côte et côte de l'acide gaïaconique, sans oxyder cet acide et provoquer ainsi son bleuissement. Mais il suffira de mettre au contact une substance décomposant l'eau oxygénée, pour que l'oxygène ainsi mis en liberté détermine la coloration bleue immédiate. Ainsi sera révélée l'existence d'un ferment oxydant indirect et non d'une véritable oxydase. » C'est également l'avis de M. C. Gessard¹. MM. Enriquez et Sicard proposent donc « de n'accepter, comme appartenant au groupe de *ferments oxydants directs* ou *oxydases*, que ceux recherchés à l'aide de l'acide salicylique et de la mensuration des volumes respectifs d'oxygène et d'acide carbonique ; et, comme appartenant au groupe des ferments oxydants indirects, que ceux dont on a mesuré le volume dégagé de l'oxygène de l'eau oxygénée dans des conditions de précision absolue. » Cette objection tombe d'elle-même si on n'emploie que de la teinture fraîche.

Enfin il faut se rappeler que des corps réducteurs peuvent agir puissamment et masquer la réaction.

Les réactifs que nous venons de voir servent à mesurer l'activité des oxydases.

Dosage des oxydases. — On peut employer le dosage colorimétrique des oxydases ; ou faire agir le ferment sur un corps

1. C. Gessard, Sur les réactions des oxydases avec l'eau oxygénée. *Soc. Biol.*, t. LV, p. 637, 16 mai 1903.

oxydable, dont il sera possible, au bout d'un temps donné, d'évaluer le degré d'oxydation. Il existe donc deux sortes de procédés :

1° Les recherches de M. G. Bertrand ont démontré que les diphénols ou les amidophénols, les révélateurs photographiques en un mot, sont aptes à subir l'action oxydasique. MM. Alliot et Pozzi Escot¹ utilisent cette propriété et *évaluent l'oxygène absorbé*. Ils ont trouvé, en opérant avec de l'hydroquinone, avec des phénylènes diamines, avec des acidonaph-tols et d'autres corps, que, pour une même solution diastasique active prise sous un même volume, toutes conditions étant semblables, l'absorption de l'oxygène, c'est-à-dire la vitesse de l'action oxydasique, dépend de la substance oxydable employée. Suivant qu'on a affaire à tel ou tel corps, on a des écarts qui peuvent être considérables, et qui ne sont pas, pour un même corps, proportionnels à la masse diastasique active.

2° *Dosage colorimétrique*. — En 1898, M. Laborde a proposé, à l'Académie des Sciences, de doser l'œnoxydase, en utilisant le gaïacol que contient la teinture alcoolique de résine de gaïac.

MM. Kastle et Schedd² ont proposé un procédé de dosage à l'aide de la phénolphtaline.

Tous ces procédés ne paraissent donner que des résultats approximatifs.

Quant aux réductases, on pourrait en évaluer l'activité, dans une certaine mesure, grâce à l'action catalytique qu'elles exercent sur l'eau oxygénée.

1. Alliot et Pozzi Escot. Sur le dosage des diastases et en particulier sur le dosage colorimétrique des oxydases. *Ann. Ch. analyt.*, vol. VII, 1902, p. 210.

2. Kastle et Schedd. *Americ. Chemic. journ.*, XXVI, n° 6, p. 526.

CHAPITRE IV

AUTRES OXYDASES VÉGÉTALES

En fait d'oxydases végétales, nous n'avons encore vu que la laccase. Cependant les ferments oxydants sont très répandus dans le règne végétal. Les oxydases végétales ont été l'objet de nombreux travaux d'ensemble, dans lesquels les auteurs examinent les différents ferments oxydants qu'on rencontre chez les végétaux. Nous citerons, notamment, les livres de M. Effront¹, de M. Duclaux², de Reynold Green³, de M. Arthus⁴, de H. Steudel⁵, Wender⁶, etc.

Nous allons examiner successivement les oxydases végétales différentes de la laccase.

1° La tyrosinase. — L'action spécifique de cette diastase est de provoquer l'oxydation de la tyrosine.

Déjà en 1895, M. Bourquelot⁷ soupçonnait l'existence de ce ferment. Ce savant avait, en effet, constaté « que le noircissement du *B. nigricans* diffère du bleuissement du *B. cyanescens* par ce fait que la solution de substance noircissante ne noircit pas, quand on l'additionne de laccase de l'arbre à laque. » Or

1. Effront. Les enzymes.

2. Duclaux, Microbiologie, t. II, article oxydases.

3. R. Green. The soluble ferments and fermentation. Cambridge, 1901. On vegetable ferments. *Annals of Botany März. Pharmaceutical Journal*, t. LII, p. 946, 949, 970 à 972, 994 à 994, 1000 à 1010, 1030 à 1033, 1047, à 1052.

4. Arthus. Les enzymes et leurs applications.

5. H. Steudel : Ueber Oxydationsfermente. *Deutsche Medizinwochenschrift*, 1900, I, 372 à 375.

6. Wender. Les oxydases. *Chem. Zg.*, t. XXVI, p. 1217.

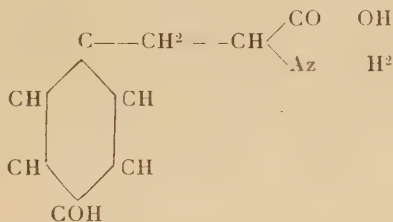
7. Bourquelot et Bertrand. Le bleuissement et le noircissement des champignons. *Soc. Biol.* 20 juillet 1895, p. 582.

le noircissement est dû à une oxydation. Le fait que si l'on n'agit pas la solution, la coloration se produit d'abord dans les couches supérieures, le prouve. On est donc en droit de penser à la présence d'une oxydase différente de la laccase.

En 1896, MM. Bourquelot et Bertrand¹ signalaient l'existence, dans certains champignons, comme le *Russula fætens Pers.*, d'un ferment oxydant probablement différent de la laccase. Ils reconnaissaient la grande activité de ce ferment.

L'étude de cette diastase fut reprise par M. Bertrand, qui lui donna le nom de *tyrosinase* en raison de son action particulière sur la tyrosine. « On sait, dit Bertrand², avec quelle rapidité le suc de betterave, les tubercules de dahlia et de pomme de terre, du *Russula nigricans Bull.* se colorent en rouge, puis en noir au contact de l'air. Ces colorations sont dues à l'oxydation de la tyrosine, sous l'influence d'un ferment soluble. »

Or la tyrosine, ou acide paraoxyphénylaminopropionique, a pour formule



et par conséquent n'aura guère de chances d'être oxydée par la laccase. M. Bertrand³, en effet, a démontré que l'oxydabilité des différents polyphénols par la laccase dépend de la facilité avec laquelle ils se transforment en quinone. Les plus oxydables sont les polyphénols, où les oxhydryles phénoliques sont situés les uns par rapport aux autres en ortho, et surtout en para.

1. Bourquelot et Bertrand. Les ferments oxydants dans les champignons. *Soc. mycol. de France*, t. XII, 1896, p. 17.

2. Bertrand. Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. *Acad. des Sc.*, 1896, t. CXXII, 1215. *Soc. chimie*, 3^e série, vol. XV, XVI, n° 12, p. 793 et *Journ. Pharm. et chim.* 1896, III, p. 607.

3. Bertrand. *Acad. des Sc.*, CXXII, p. 1132 et *Bull. Soc. chim.* (3) XV, XVI, n° 12, p. 791. Sur les rapports qui existent entre la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité, sous l'influence de la laccase.

La tyrosine ne rentre donc pas dans la catégorie des corps nettement oxydables par la laccase ; elle ne renferme qu'un seul oxyhydryle phénolique, et si elle possède, en outre, un groupement AzH^2 , c'est dans sa chaîne latérale et non dans son noyau.

L'expérience confirme d'ailleurs cette proposition. En effet, la tyrosine additionnée de laccase, en présence de l'air, ne s'oxyde pas. Donc il fallait qu'il existât une oxydase particulière. Bertrand l'a mise en lumière et lui a donné le nom de tyrosinase.

La tyrosinase existe dans certains champignons qui, chose curieuse, sont dépourvus de tyrosine. M. Cotte¹ (de Bordeaux) signale la présence de la tyrosinase chez les *Suberites*. Elle se trouve en grande quantité dans les *Russules*.

D'après M. G. Bertrand, la tyrosinase serait très instable. En réalité, il n'en est rien. En effet, M. le professeur Bourquelot a démontré que les solutions de ferments oxydants dans le chloroforme conservent leur activité pendant au moins deux mois. Il en est de même des solutions glycéринées qu'on peut garder une année².

Nous n'insisterons pas sur les procédés d'extraction, que Bertrand a étudiés en détail.

Enfin M. G. Bertrand démontre que :

1° Le noircissement de la tyrosine est du à une oxydase ; en effet, ce chromogène noircit, avec absorption d'oxygène, sous l'influence d'une macération de *Russula* faite à froid. Cette dernière est sans action après ébullition.

2° La laccase n'a pas d'action sur la tyrosine. Ce fait ressort également des travaux de M. Bourquelot³. Cet auteur a

1. Cotte. Présence de tyrosinase chez les subérîtes *Domuncula*. *Soc. Biol.*, t. LV, 20 janvier 1903, p. 137.

2. Bourquelot. Sur quelques propriétés des solutions aqueuses chloroformées de ferment oxydant des champignons et sur la durée de l'activité de ces champignons. *Soc. Biol.*, 13 nov. 1896, p. 893-895.

3. Bourquelot. Sur la durée d'activité des ferments oxydants des champignons, en solution dans la glycérine. *Soc. biol.*, 14 mai 1897, p. 54.

4. Bourquelot. *Soc. Biol.*, 96, t. XLVIII, p. 811, 18 juil. et *Soc. Chim.*, XV, XV, p. 793, 1896. *Soc. mycolog. de France*, XII, p. 18, 1896.

démontré que le suc du *Russula nigricans* noircit à l'air, par oxydation d'un chromogène que M. Bertrand a démontré être la tyrosine. Cette oxydation est le fait d'un ferment oxydant qui n'est autre que la tyrosinase.

SUR LA FORMATION DE TYROSINASE PAR LES BACTÉRIES. — Ajoutons que M. K. B. Lehmann¹ a reconnu la formation de tyrosinase par les bactéries. Dans différents cas, il a pu observer que le milieu de culture de ces bactéries prenait, par adjonction de tyrosine, une coloration brune. Il remarqua également que chez le *B. fluorescens non liquefaciens*, le milieu de culture devient souvent brun, sans qu'on y ait fait aucune addition. Bien plus, cette coloration fait défaut si le milieu de culture contient du sucre. M. Lehmann suppose que la bactérie fabrique de la tyrosine aux dépens du milieu de culture. Lorsque ce milieu ne contient pas de sucre, cette tyrosine est alors modifiée par une oxydase. Cette hypothèse se trouve confirmée par ce fait, que l'addition artificielle de tyrosine détermine une coloration brune du milieu de culture, même lorsqu'il contient du sucre. De plus, la coloration brune augmente d'intensité si on ajoute de la tyrosine à un milieu de culture privé de sucre.

Préparation de la tyrosinase. — La tyrosinase est répandue dans le règne végétal, mais moins cependant que la laccase. Nous avons vu que la thyrosinase existe surtout, comme l'a montré M. Gabriel Bertrand², dans certains champignons, qui sont donc capables de fournir aisément un liquide très actif, quoique ne contenant pas de tyrosine. Parmi ces champignons, M. Bertrand cite les Russules (*R. foetens* Person. *R. virescens* Schoeffer). On peut utiliser le suc frais de ces champignons ; pour les conserver, on les divise en tranches, qu'on fait sécher

1. K.-B. Lehmann. Sur la formation de ferments oxydants-tyrosinase par les bactéries. *Physikalisch medizinische Gesellschaft zu Würzburg*, 6 février 1902. *Munchner Mediz. Wochenschrift*, 25 février 1902, 49^e année, n^o 8, p. 340.

2. Gabriel Bertrand. Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble d'origine végétale. *Bull. Soc. chim.*, 1895, t. XV, p. 793.

dans le vide et, au moment de s'en servir, on fait macérer le résidu sec dans l'eau froide.

Les solutions aqueuses chloroformées peuvent conserver leurs propriétés oxydantes pendant deux ou trois mois, comme M. Bourquelot l'a démontré, le 7 novembre 1896, à la Société de Biologie.

Mais il existe, nous l'avons dit, un procédé qui permet de conserver les solutions plus longtemps. Indiqué par le professeur Schär au cours d'un travail sur le ferment oxydant du *Phytolacca decandra*¹, il consiste à se servir de la glycérine comme dissolvant. M. Bourquelot² a repris cette idée, et a pu constater que ce moyen permet de conserver un an, et plus, des solutions de ferment oxydant.

Les solutions chloroformées de ferment oxydant perdent peu à peu leur activité. M. Bourquelot³, ayant fait des expériences avec des solutions de *Russula delica*, a constaté qu'elles conservent leur activité au moins vingt jours à deux mois. Au bout d'un certain temps, la solution n'a plus d'action sur la tyrosine, mais agit encore sur le vératrol, le créosol, etc. Aussi M. Bourquelot suppose-t-il que la solution primitive pourrait bien contenir deux ferments oxydants, chacun agissant sur un groupe déterminé de substances oxydables, et il admet que l'un de ces ferments est détruit avant l'autre. M. Bertrand⁴ avait émis déjà une semblable hypothèse, mais M. Bourquelot ne se prononce pas encore sur ce point. Enfin M. Gab. Bertrand a démontré que la laccase peut exister, en même temps que la tyrosinase, dans le suc de certains champignons et qu'on arrive à séparer ces deux ferments.

Voici comment M. Bertrand⁵ a été amené à supposer l'exis-

1. Schär. Viertel Jahrschrift der Naturforschergesellschaft in Zurich., 233, 1896.

2. Bourquelot. *Soc. Biol.*, 8 mai 1877, p. 454.

3. Bourquelot. Sur quelques propriétés aqueuses des solutions aqueuses chloroformées de ferment oxydant des champignons et sur la durée d'activité de ces solutions. *Soc. Biol.*, 13 nov. 1896, t. XLVIII, p. 893.

4. Bertrand. *Acad. des Sc.*, (14 septembre 1896.)

5. Bertrand. *Soc. chimie*, 3, t. XV, XVI, p. 1218.

tence simultanée des deux diastases. Quand on plonge, dans le chloroforme ou l'éther, des champignons capables de se colorer par le gaïac, il se sépare peu à peu un liquide doué d'énergiques propriétés oxydantes. Ce liquide agit sur la tyrosine, et en même temps il possède, à un haut degré, les propriétés de la solution de la laccase comme l'a signalé M. Bourquelot¹.

Mais, comme la tyrosine présente une plus grande résistance à l'oxydation que les amines aromatiques et les dérivés phénoliques sur lesquels agit la laccase, il était logique d'admettre qu'on avait affaire à deux ferments distincts. M. G. Bertrand a vérifié cette hypothèse par des expériences basées sur l'inégale résistance de la laccase et de la tyrosinase, vis-à-vis des agents physiques et chimiques.

Enfin M. Bertrand a indiqué un procédé pour séparer les deux ferments du suc de *Russula delica* Fries. Il consiste à soumettre le suc au contact de l'alcool et à l'action ménagée de la chaleur. Ces deux facteurs détruisent la tyrosinase mais respectent la laccase.

Propriétés de la tyrosinase. — La tyrosinase est une diastase oxydante. D'après M. G. Bertrand, quand on verse quelques gouttes d'une macération aqueuse de *Russula*, faite à froid, dans une solution de tyrosine, on voit se produire une coloration rouge, qui fonce de plus en plus, pour arriver au noir d'encre. La coloration se fait de la superficie vers la profondeur, ce qui démontre bien l'action de l'air atmosphérique. Peu à peu se dépose un précipité noir. Il se fait, en même temps, une absorption d'oxygène. Si on opère à l'abri de l'air, il se produit néanmoins une faible coloration, car il est impossible d'éliminer tout l'oxygène, mais elle ne fonce pas à mesure qu'on prolonge l'opération.

Avec une macération bouillie, on n'obtient pas de coloration.

Cette action de la tyrosinase sur la tyrosine est très importante, et peut servir à déceler la présence de la tyrosine.

1. Bourquelot. *Acad. des sciences*, t. CXXIII, p. 315 et 414.

C'est ainsi que M. J. Bougault¹ utilise cette propriété de la tyrosinase pour rechercher la tyrosine dans divers produits animaux. (Pepsine, pancréatine, etc.)

Le professeur Bourquelot a également étudié les propriétés de la tyrosinase. En 1895, il constata, dans des expériences faites en collaboration avec M. Bertrand², que le suc de certains champignons, en particulier du *Russula nigricans*, noircit au contact de l'air, et que ce noircissement est dû à l'oxydation par un ferment que Bertrand appelle tyrosinase.

L'influence de la réaction du milieu, sur l'activité du ferment, des champignons est fort intéressante. En effet, l'addition d'un acide ou d'un carbonate alcalin peut, suivant les substances oxydables employées, entraver ou favoriser l'oxydation par le ferment oxydant des champignons. C'est ce qui ressort des expériences de M. Bourquelot³, qui s'était inspiré des travaux de Schoenbein.

Le ferment oxydant des champignons est capable d'agir sur tous les phénols, tant solubles qu'insolubles dans l'eau, comme M. Bourquelot⁴ l'a prouvé. Il dissout, dans l'eau, des phénols solubles dans ce liquide, et montre qu'ils sont oxydés par le ferment oxydant des champignons. Pour les phénols peu solubles dans l'eau, il emploie, comme dissolvant, les alcools éthylique ou méthylique, étendus d'eau à 50 p. 100, après s'être assuré, par des expériences préalables, qu'ainsi dilués, les alcools ne sauraient entraver en rien l'action oxydante du ferment, et que les deux alcools ne sont pas oxydés par le ferment.

Parmi les phénols insolubles dans l'eau, M. Bourquelot essaya les xylénols (*ortho*, *méta* et *para*), et constata que tous

1. J. Bougault. Sur la recherche de la tyrosine dans divers produits d'origine animale. *Soc. Biol.*, 14 mai 1897, p. 455.

2. Bourquelot et Bertrand. *Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 811.

3. Bourquelot. Ferment oxydant des champignons. Influence du milieu sur son activité. *Soc. Biol.*, 1896. XLVIII, 825.

4. Bourquelot. Action du ferment soluble oxydant des champignons sur les phénols insolubles dans l'eau. *Acad. sc.*, 1896, t. CXXIII, 123, p. 423, et *J. Pharm. et Chimie*, 1896, t. IV, p. 241.

les trois sont oxydés, mais inégalement. Même résultat avec le thymol et le carvacrol. Enfin les deux naphthols α et β sont oxydés.

Par conséquent, conclut M. Bourquelot¹, le ferment oxydant des champignons est capable d'agir sur tous les phénols, et il joue certainement un rôle prépondérant dans la nature. L'action du ferment oxydant des champignons, sur les dérivés éthers des phénols, est d'une grande importance. En effet, le suc de russula est capable d'oxyder l'anisole, le phénétol, le gaïacol, l'acétylgaïacol, le vétratol, le créosol, l'eugénol, l'acétylogénol, la vanilline, l'acide vanillique. L'oxydation du gaïacol constitue une réaction caractéristique. Enfin M. Bourquelot² a constaté l'action variée et puissante du suc de *Russula delica* ou de *Lactarius velutinus* Bert. sur l'aniline, le sulfate d'aniline, le méthyl-, l'éthyl-, et diéthylaniline, la toluidine (*méta* et *para*) l'aniline pour rouge, la xylydine (*ortho*, *méta* et *para*) les naphtylamine et vératrylamine. On obtient une grande variété de nuances.

L'étude de la tyrosinase a été complétée par M. C. Gessard³.

Si l'on ajoute, dit M. Gessard⁴, de la tyrosinase, à une solution de tyrosine, il se produit une absorption d'oxygène, ce qui est fonction de l'oxydase; mais, en même temps, on observe une coloration rose, qui devient rouge, jaune pour virer ensuite au rouge acajou, puis au grenat. La coloration est toujours marquée à la partie supérieure du liquide, parce qu'il est en contact plus immédiat avec l'air. C'est par ces changements de teinte, qu'on peut apprécier les progrès de l'action diastatique concomitante. Mais on sent combien en serait délicate

1. Bourquelot. Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons, III, son action sur les dérivés éthers des phénols. *J. Ph. et Ch.*, 1896, IV, 440.

2. Bourquelot. Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons. II, son action sur les amines aromatiques. *J. Ph. et Ch.*, 1897, V, 8.

3. Gessard sur la tyrosinase. *Ann. Inst. Pasteur*. XV, n° 8, 25 août 1901, p. 593 à 614 et *Acad. Sc.*, t. CXXX, 1900, p. 1327 à 1330, 14 mai. Travail fait à l'Institut Pasteur de Lille.

4. Gessard. *Ann. Institut Pasteur*, XV, n° 8, 25 août 1901, p. 594.

la notation exacte. M. Gessard¹ a fixé les doses et les titres des solutions nécessaires, pour avoir toujours la même progression de coloration, dans le temps déterminé de vingt-quatre heures.

M. Gessard fit, de plus, des travaux sur la tyrosinase animale; il étudia les anticorps diastasiques ou diastasolysines des oxydases, en particulier l'antityrosinase et l'antilaccase. Nous les verrons avec les oxydases animales.

RÉACTIFS DE LA TYROSINASE. — Il est préférable de ne pas employer le gaïac, comme MM. Bertrand et Bourquelot l'avaient fait au début de leurs expériences. En effet, le gaïac est également bleui par la laccase. Le meilleur réactif est la tyrosine, comme l'a montré M. Bourquelot².

On extrait la tyrosine des tissus animaux (caséine corne) ou végétaux.

La tyrosinase peut servir, d'après M. Harlay³, à l'étude de ferments protéolytiques.

2° Les œnoxydases. — L'œnoxydase est la diastase oxydante qui agit sur les matières colorantes des vins, et qui est capable de provoquer la casse du vin. On désigne, sous ce nom, une altération qui se produit dans les vins rouges. Elle est caractérisée par l'apparition d'un trouble persistant, qui est bientôt suivi de la précipitation de la matière colorante. Il en résulte que le vin est presque totalement décoloré. On remarque que la casse ne se produit que lorsque le vin est en contact avec l'atmosphère. La casse, en ce cas, commence par la superficie du liquide, pour gagner peu à peu en profondeur. Elle a alors un aspect brunâtre et trouble, et la masse tout entière ne tarde pas à se prendre. La matière colorante se dépose. Elle est

1. E. Gessard, Sur les réactions colorées consécutives à l'action de la tyrosinase. *Ac. Sc.*, t. CXXXVIII, 21 mars 1904, p. 774 et 775.

2. Bourquelot, Nouvelles recherches sur le ferment oxydant de champignons. *J. Ph. et ch.*, 1896, IV, p. 145, et *Soc. Biol.*, t. XLVIII, p. 811, 18 juil. 1896.

3. Victor Harlay. De l'application de la tyrosinase ferment oxydant du *Russula delicata* à l'étude des ferments protéolytiques. Thèse Ec. Phar. 19 juil. 1900.

amorphe, quelquefois elle forme des fenillets qui adhèrent au vase, et peu à peu le vin se décolore complètement.

Au contraire, si le liquide est conservé à l'abri de l'air, la casse ne se produit pas. On admet qu'il en est généralement ainsi. Cependant M. Pozzi Escot a constaté que, si on prélève un échantillon de vin cassable, en le préservant du contact de l'air, il se modifie néanmoins ; le mal marche lentement mais sûrement.

M. Carle a constaté le même phénomène : « Si au lieu du contact brutal de l'air, dit-il, on ménage ses effets (comme cela se passe dans une bouteille) un résultat analogue se manifeste, mais en partie seulement, et avec beaucoup plus de lenteur¹ ».

La casse est une maladie très redoutée. Jusqu'à ces dernières années, on en ignorait la cause, et on était par conséquent dans l'impossibilité de la traiter d'une manière rationnelle.

Elle est due à la transformation des matières colorantes qui, sous l'influence de l'oxygène de l'air et par l'action d'une diastase, s'insolubilisent, ou plus exactement se concrètent, par suite d'un phénomène de cohésion, analogue à ceux qui se produisent avec divers précipités minéraux ou organiques.

Déjà Pasteur² avait remarqué que la casse est due à un phénomène d'oxydation. Il faut, disait-il, aérer le vin lentement pour le vieillir, mais il ne faut pas que l'oxydation soit poussée trop loin, sans quoi elle enlèverait au vin presque toute sa couleur.

C'est l'action de l'air qui est la cause de ces transformations, mais l'intervention d'une diastase est nécessaire. M. Gouirand³, directeur de la station œnologique de Cognac, le premier, montra que la précipitation de la matière colorante n'était due, ni à une action immédiate des bactéries, ni à l'air. En effet, le chauffage du vin empêche la casse de se produire,

1. Arm. Gautier. *Rev. de viticulture*, I, 17 mars 1894.

2. Pasteur. *Étude sur le vin*, 1876.

3. Gouirand, *Ac. Sc.*, CXX, p. 887, 1895 et 22 fév., 1897. *Rev. de viticulture*, t. III, p. 399 et VII, 415.

tandis que la filtration à travers une bougie Chamberland est sans action sur cette maladie. M. Bouffard a observé des faits analogues¹. Il constata qu'un vin cassable, privé par la chaleur de la faculté de se casser, reprend cette propriété, si on y ajoute du précipité, produit dans un vin cassable, par addition d'alcool fort.

M. Gouirand en conclut, avec raison, que c'est dans ce précipité que réside le principe actif de la casse; or, ce principe actif est soluble dans l'eau et l'alcool faible, il possède les propriétés des ferments solubles, c'est donc une diastase. M. Gouirand le démontre par des expériences concluantes², et il ajoute qu'il est possible que ce soient les bactéries qui sécrètent la diastase.

M. G. Bertrand a démontré que cette diastase était une oxydase, et que le processus de la casse est, en partie du moins, un processus d'oxydation.

Préparation de la diastase. — La diastase a d'abord été obtenue par M. Gouirand, ensuite par M. Cazeneuve³, qui lui a donné le nom d'œnoxydase. Il l'a préparée par le procédé ordinaire, qui consiste à précipiter le liquide par l'alcool, à reprendre par l'eau, et à reprécipiter par l'alcool. Il obtient ainsi une matière blanche, constituée par la gomme de vin, et qui contient la diastase. Ce produit est, bien entendu, très impur et ne contient qu'un poids relativement très faible d'oxydase.

Pour purifier la diastase, on la dissout plusieurs fois dans l'eau et on la précipite chaque fois par l'alcool à 95°. On la dissout dans l'alcool ou l'éther.

Propriétés. — Elles ont été étudiées par M. Cazeneuve⁴.

Elles sont, d'ailleurs, les mêmes que celles des autres diastases oxydantes, et notamment, en tous points semblables à celles de la laccase.

1. Bouffard. Sur le cassage des vins. *Ac. sc.*, 1894, t. CXVIII, p. 827.

2. Gouirand. *Revue de viticulture*, t. VII, p. 33.

3. Cazeneuve. *Ac. Sc.*, CXXIV, p. 406.

4. Cazeneuve. Propriétés du ferment de la casse des vins. *Ac. des Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 781. — Oxydase de la casse des vins. *Soc. Ch.*, 3, t. XVII, p. 529 à 535. — Sur le ferment soluble oxydant de la casse des vins, *J. Pharm. et Ch.*, 6, 1897, V. p. 273.

En effet, les agents chimiques, ont sur l'œnoxydase, une action comparable à celle qu'ils exercent sur la laccase. M. Cazeneuve¹ a démontré que l'acide tartrique, les phosphates de chaux, le salicylate de soude, le formol, l'ozone n'exercent sur ce ferment aucune action.

De plus, l'œnoxydase est capable d'oxyder, d'après M. Cazeneuve, non seulement les corps à fonction phénolique, mais encore les alcools, éthers, essences, etc.

L'alcool fort empêche la casse, et détruit l'œnoxydase.

Enfin M. Bouffard² a démontré que l'acide sulfureux arrête l'action de l'œnoxydase. Aussi cet auteur préconise-t-il l'emploi de l'acide sulfureux, comme thérapeutique rationnelle de la casse.

Quel est le mécanisme de l'action de l'acide sulfureux ? Est-elle destructive ? ou l'acide suspend-il simplement l'action de la casse ? Les deux opinions ont été soutenues. M. Cazeneuve incline pour la première ; M. Pozzi Escot est pour la seconde.

M. J. Laborde³, en France, a pu démontrer qu'il y a absorption d'oxygène par la casse des vins. M. Peglion⁴ en Italie est également arrivé à cette conclusion. En particulier M. Laborde a montré que, si on fait barboter un volume d'air connu dans 500 centimètres cubes de vin pendant quatre à huit, jours il se fait une absorption d'oxygène et un dégagement de gaz carbonique.

De plus, résultat très intéressant, M. Bertrand⁵ a prouvé qu'on obtient un résultat analogue en ajoutant à un vin sain de la laccase. Même phénomène encore si, suivant l'exemple de M. Laborde, on ajoute de la diastase du *Botrytis cinerea*. M. Laborde donne ce fait comme une des preuves de sa théorie.

1. *Loc. cit.*

2. Bouffard. Sur le cassage des vins. *Ac. Sc.*, 1894, t. CXVIII, p. 827 et *Ac. Sc.*, 97, t. CXXIV, p. 706 et *Jour. Ph. et Ch.*, 161, 1897, t. V, p. 548.

3. J. Laborde. Sur l'absorption d'oxygène dans la casse des vins. *Ac. Sc.*, 1897, t. CXXV, p. 248.

4. Peglion. Intorbidamento o casse dei vini. *Bulletino della Societa degli agricoltori Italiani*, Ann. 2, n° 3.

5. Bertrand. *Annales agronomiques*, XXII, 1896.

Cet auteur a, de plus, prouvé que le pouvoir oxydant de l'oxydase diminue en même temps que s'effectue l'absorption d'oxygène.

Enfin ajoutons que, d'après Pozzi Escot, il semble que l'action de la diastase puisse s'exercer à l'abri de l'air, comme paraît le prouver la facile altération de la matière colorante des vins cassables chauffés. Il se produirait une dislocation intime de la molécule de la matière colorante, dislocation invisible tant que le vin n'est pas exposé à l'air. M. Pozzi Escot a, en effet, constaté qu'un vin cassé est altéré avant même que l'air ne le touche.

Origines de l'œnoxydase. — Elles sont doubles.

1^o Sources ordinaires. Le raisin contient normalement une faible quantité d'oxydase. Elle est donc préexistante à la casse. M. Martinand¹ a décelé, en appliquant la réaction de la teinture de gaïac, la présence de l'œnoxydase sur les raisins mûrs. MM. Bouffard et Sémichon² ont confirmé cette observation, en démontrant que la section d'un grain de raisin, coupé en deux, se colore en bleu, sous l'action de la teinture de gaïac, et que le réseau coloré se confond avec le réseau vasculaire. Ils en ont conclu que les parties vasculaires contiennent seules l'oxydase. L'œnoxydase existerait donc, naturellement et abondamment, dans tous les raisins comme produit d'élaboration du fruit au même titre que le sucre, les acides.

Il y a donc une oxydase dans le raisin ; on a pu en constater la présence dans les moûts. Elle disparaît, en grande partie, par la fermentation, mais c'est elle qui semble causer le vieillissement du vin.

2^o Sources extraordinaires. Oxydase du *Botrytis cinerea*. Outre les sources ordinaires de l'oxydase, que nous connaissons, et qui sont dues à sa présence normale, dans le raisin, il existerait des sources dites extraordinaires, d'origine cryptoga-

1. Martinand. Oxydation et casse des vins. *Ac. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 512.

2. Bouffard et Sémichon. Contribution à l'étude de l'oxydase des raisins : son utilité dans la vinification. *Ac. Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 123, et *Jour. Ph. et Ch.*, 98, t. VII, p. 250.

mique. M. Laborde¹ a démontré que le *Botrytis cinerea*, cause de diverses pourritures nobles ou vulgaires des raisins, est apte à sécréter une diastase oxydante qui devait être, selon lui, identifiée à l'œnoxydase.

Le *Botrytis cinerea* se cultive très facilement sur les moûts de raisin. Il présente toutes les propriétés, qu'on s'accorde à reconnaître aux diastases oxydantes, c'est-à-dire qu'il donne la réaction bleue avec la résine de gaïac, une coloration rouge et un précipité avec la solution aqueuse de gaïacol cristallisé; il noircit le tannin. Toutes ses propriétés disparaissent à 85°.

M. Laborde a recherché l'oxydase dans d'autres moisissures, en particulier dans l'*Aspergillus niger* et *glaucum*, le *Penicillium glaucum*, l'*Euritiopsis Gayoni*. Mais ses résultats furent négatifs. Le liquide de culture du *Botrytis cinerea* est, d'après M. Laborde², extrêmement actif. En effet, mélangé avec du vin sain à volumes égaux il détermine la précipitation de la matière colorante, avec tous les caractères de la casse, au bout de quatre heures environ.

Une interprétation nouvelle. — On connaît les travaux de M. Bertrand sur la laccase, et on sait que cet auteur a montré le rôle important des sels de manganèse. M. Lagatu semble vouloir faire jouer un rôle analogue aux sels de fer, dans le phénomène de la casse. D'après M. Lagatu³, le vin cassable contiendrait un excès de sel ferreux, qui, sous l'action de l'oxygène de l'air, se transformerait en sel ferrique. Alors le métal serait précipité par les tannins avec lesquels se trouve la matière colorante.

M. H. Lagatu ajoute que sa théorie n'est pas incompatible avec l'hypothèse actuellement admise d'une *oxydase*. Cette dernière ne ferait que favoriser l'oxydation des sels ferreux. Il ne prête donc au ferment qu'un simple rôle adjuvant, et, pour lui,

1. Voir les travaux de M. Laborde (*Ac. Sc.*, 1898).

2. Laborde. Sur l'oxydase du *Botrytis Cinerea*. *J. Ph. et ch.*, 1898, VII, 253. *Ac. Sc.*, t. CXXIII, p. 1074, 1896. *Ac. Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 536.

3. Lagatu. Sur la casse des vins. Interprétation nouvelle basée sur le rôle du fer. *Ac. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1461, et *Jour. Ph. et Ch.*, 6, 1897, t. VI, p. 77

le fait essentiel est, nous l'avons dit, le passage, dans le vin, d'un sel ferreux à l'état de sel ferrique, déterminant la précipitation de la matière colorante.

M. Cazeneuve a vivement combattu la théorie de M. Lagatu. Il concède que l'œnocyanine de Mulder est une combinaison terreuse avec tendance à devenir ferrique. Mais il s'agirait là de la cause de la casse bleue et non de la casse brune.

« Chez un vin cassé, ajoute M. Cazeneuve, il y a combustion d'alcool et dégagement de gaz carbonique. Un sel ferreux ne saurait agir ainsi. »

Enfin si la théorie de Lagatu était vraie, un courant d'ozone devrait hâter la casse et le formol retarder le phénomène. Or il n'en est rien.

M. Cazeneuve conclut que M. Lagatu a produit une casse artificielle par addition dans le vin, de sel ferreux devenant sel ferrique. Mais cette casse ne rappelle que par des analogies lointaines la véritable casse par peroxydation.

RÉACTIFS. DOSAGE DE L'ŒNOXYDASE. — Les réactifs sont ceux de toutes les oxydases.

M. Laborde a proposé une méthode de dosage colorimétrique de l'oxydase, contenue dans les raisins, en employant la coloration donnée par la teinture de gaïac. M. Laborde¹ produit d'abord une coloration avec le gaïac. Il compare ensuite cette dernière, à l'aide d'un colorimètre Dubosc, avec la même coloration produite par la même teinture additionnée de 0^{mgr},5 d'iode pour 20 centimètres cubes de mélange, l'intensité de celle-ci étant prise comme unité.

Rôle de l'œnoxydase. — *Est-elle utile ou nuisible ?* — Si l'oxydase préexiste réellement dans les raisins, comme l'admettent la plupart des auteurs, joue-t-elle un rôle utile ou nuisible ?

D'après MM. Bouffard et Sémichon², l'oxydase des raisins

1. Laborde. *Ac. d. Sc.*, t. CXXVI, p. 536, 1898.

2. Bouffard et Sémichon. Contribution à l'étude de l'oxydase des raisins. Son utilité au point de vue de la vinification. *Ac. Sc.*, t. CXXVI, p. 423, 1898, *J. Ph. et ch.*, 1898, VII, p. 250.

est, à la fois, un ennemi et un auxiliaire de la vinification. L'oxydase semble en tous les cas être un des agents actifs du vieillissement du vin, mais il faut que l'oxydation du vin soit lente sans quoi le vin s'évente¹. Ce serait donc la diastase oxydante qui présiderait au vieillissement du vin. Or MM. Bouffard et Sémichon ont démontré² que l'oxydase des raisins est semblable à celle des vins cassants. Leur conclusion est donc justifiée.

Mais une autre question se pose. Etant donné, avons-nous dit, que l'oxydase préexiste dans le moût de raisin, comment se fait-il que le phénomène *de la casse ne s'étende pas à tous les vins* ? C'est parce que, d'après M. Pozzi Escot³, pendant la fermentation normale, la levure sécrète une *diastase réductrice*, qui agirait comme antagoniste de l'oxydase. Ce fait avait déjà été entrevu par M. Perraud qui⁴ dit « La levure elle-même peut détruire, ou atténuer l'action de la diastase quelle que soit sa provenance. »

Cette diastase réductrice serait, de même que l'oxydase, contenue normalement dans le raisin. D'après M. Pozzi Escot, cette diastase agirait par l'hydrogène sulfuré qu'elle est susceptible de former, en agissant sur le soufre ou les sulfates, que contient le moût lui-même.

Mais quel est le mode d'action de cette diastase réductrice ?

Ici deux hypothèses sont en présence :

1° Pour M. de Rey Pailhade, il y aurait destruction de l'une et l'autre diastase ;

2° Pour M. Pozzi Escot, il y aurait simplement combinaison momentanée de l'une et l'autre diastase. Il en résulterait la formation d'un composé nouveau, neutre au sens diastasique, et pourvu de forces d'adhésion nouvelles telles « que par fixation sur quelques-uns des éléments en présence ou simple

1. Pasteur. Étude sur le vin.

2. Bouffard et Sémichon. *Acad. Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 423.

3. Pozzi-Escot. Contribution à l'étude de la casse, *Ac. Sc.*, CXXIV, p. 66 ; *Feuille vinicole de la Gironde*, 16 janvier 1902 ; *Moniteur vinicole*, 17 janvier 1902 ; *Progrès agri. et vitic.*, 9 mars 1902, et *Bull. Soc. Chim.*, t. XXVII, p. 346.

4. Perraud. *Revue de viticulture*, 1897.

contraction momentanée il puisse être éliminé du vin lui-même. »

Remarquons que cette action destructive peut ne pas être suffisante pour éliminer toute l'oxydase. Tout dépend de la quantité relative d'oxydase et d'hydrogénase apportée par le fruit ; s'il y a excès de réductases, ou si les causes qui s'opposent à l'activité de l'oxydase ne sont pas suffisantes ou n'agissent pas, le vin cassera.

Du traitement de la casse. — Il faut l'appliquer le plus tôt possible. Le vin fortement cassé est, en effet, perdu.

Les moyens à employer sont préventifs ou curatifs :

1° *Moyens préventifs.* — Ils consistent dans la stérilisation des vins entre 78 et 80° à l'aide de pasteurisateurs convenables¹.

2° *Moyens curatifs.* — Ce sont la pasteurisation et le filtrage simultanés, avec addition de crème de tartre et de tannin. Bouffard² a démontré en 1897 que la chaleur est le meilleur traitement de la casse.

Enfin, un bon procédé consiste à soumettre le vin à l'action de l'acide sulfureux. Il fut préconisé en 1897 par MM. Bouffard³ et Laborde.

Certains auteurs disent, qu'au lieu d'acide sulfureux, on pourrait ajouter un de ses nombreux succédanés tels que sulfites et bisulfites. D'après M. Laborde⁴, il faut employer SO² libre et non combiné.

Donc l'action de SO² sur la casse est certaine, mais le *mécanisme de son action* a donné lieu à des discussions⁵.

Est-ce une action destructive, et par conséquent durable ? ou

1. Pour les détails voir Franz Malvesin. Traité de la pasteurisation des vins.

2. Bouffard. Observations sur quelques propriétés de l'oxydase des vins. *J. Ph. et ch.*, 6, 1897, V, 548 et *Ac. Sc.*, CXXIV.

3. Bouffard. Action de SO² sur l'oxydase et la matière colorante du vin rouge. *Ac. Sc.*, 9 juin, t. CXXXIV, p. 1380.

4. Laborde. Action de SO² contre la casse des vins. *Ac. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 723 et guérison de la casse des vins par addition de SO². *Ac. Sc.*, 1902, t. CXXXV, p. 116.

5. *Loc. cit.*

bien est-ce que SO^2 ne fait que suspendre l'action de la diastase ? M. Cazeneuve croit qu'il y a destruction. Au contraire, M. Dienert et Pozzi Escot pensent que SO^2 ne détruit pas l'oxydase, mais qu'il se contente de paralyser son action.

Enfin SO^2 agit-il par lui même c'est-à-dire directement ? Oui pour Bouffard¹ : SO^2 serait l'agent actif de destruction de la casse.

La théorie de M. Laborde est différente. D'après cet auteur², dans les vins cassables la matière colorante et l'oxydase sont deux corps colloïdes. Ils sont unis par une combinaison, qui reste soluble, à la condition d'être à l'abri de l'air, mais elle devient insoluble au contact de l'air, par fixation d'oxygène. SO^2 romprait cette union intime, et l'oxygène de l'air détruirait l'oxydase et SO^2 . Le vin serait ainsi guéri de la casse par une aération suffisante.

En effet, M. Laborde a démontré qu'un vin cassé absorbe l'oxygène de l'air, et que le pouvoir oxydant de l'oxydase diminue avec l'absorption d'oxygène. De plus, un vin traité par SO^2 ne dissout guère plus d'oxygène qu'avant le traitement, et la quantité qu'il absorbe, est notablement supérieure à celle qu'il faudrait pour oxyder SO^2 qui a été ajouté.

M. Duclaux en conclut « que SO^2 n'agit pas en disputant l'oxygène à la diastase, qui semble en être plus avide que lui, et la destruction de l'oxydase par l'acide sulfureux, telle qu'elle résulte de l'expérience de M. Bouffard reste inexpliquée ».

3° Maloxydases. — Il faut comprendre sous ce nom, les oxydases qui se rencontrent dans les pommes et les poires. « Il est très probable que dans un grand nombre de fruits il existe des diastases oxydantes, mais on ignore si elles sont semblables, ou si elles varient d'un fruit à l'autre. Il paraît logique d'admettre qu'elles ne sont pas en tous points semblables et qu'il existe plusieurs ferments oxydants, comme il y a pluralité de ferments hydrolysants » (Bourquelot). Il est

1. Bouffard. *Ac. Sc.*, 9 juin 1902.

2. Laborde. *Ac. Sc.*, 1902, t. CXXXV, p. 116.

probable que les diastases sont identiquement constituées quant à la fonction directrice, mais qu'elles doivent différer au point de vue chimique pris en bloc, ou peut-être au point de vue de l'arrangement intérieur de leur molécule.

Quoi qu'il en soit, il existe dans la pomme une oxydase. C'est M. Lindet¹ qui, le premier, a démontré que, lorsqu'on coupe ou déchire le tissu de la pomme à cidre, le tannin de ce fruit s'oxyde, en dégageant du gaz carbonique. M. Lindet avait d'abord soupçonné, sans la démontrer, l'intervention d'une diastase dans le phénomène. Après la publication des travaux de M. Bertrand sur la laccase, il est revenu sur ce sujet, et il a montré que la diastase du cidre est voisine de la laccase.

Le jus de pomme se colore, quand on fabrique le cidre. M. Lindet remarqua que, placés sous une cloche au-dessus du mercure, des tranches ou du jus de pommes dégagent de l'acide carbonique, et absorbent de l'oxygène. Le liquide, filtré au préalable, donne le même résultat. Le phénomène n'est donc pas dû à un ferment figuré.

Si on emploie du jus de pomme bouilli, il ne se produit plus aucun échange gazeux. Mais on peut rendre actif le jus inactif, en y ajoutant un peu du précipité obtenu en ajoutant, de l'alcool, à un jus naturel. De plus, le jus de pomme oxyde le pyrogallol en donnant de la purpurogalline.

Ces recherches, analogues à celles de G. Bertrand sur la laccase, suffiraient à démontrer la *nature diastasique* de la réaction. La diastase appartient, d'après M. Lindet, au type laccase.

Certains antiseptiques, tels que l'acide salicylique, le chloroforme, les sels de mercure, sont capables de retarder la marche diastasique du phénomène. De même, si on fait varier l'acidité, ou l'alcalinité du jus de pomme, on modifie également la vitesse d'oxydation. Ce sont là des conditions générales de l'action des ferments solubles.

La maloxydase existerait, à l'état normal, dans le fruit. Il n'y

1. Lindet. Oxydation du tannin de la pomme à cidre. *Ac. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 370. Ferment soluble de la pomme à cidre. *Bull. Soc. Chim.*, t. XIII, p. 260, 1895, et Le cidre, p. 150, 1895.

a rien là qui doive nous surprendre ; nous avons vu qu'il en était de même pour l'œnoxydase.

M. Lindet suppose que, d'une part le tannin, substance oxydable dérivée du pyrogallol, et d'autre part, le ferment soluble, sont localisés dans des cellules spéciales de la pomme. La section, ou l'écrasement du fruit, provoque le contact brusque des deux substances, et l'oxydation se produit, se traduisant par la coloration de la tranche.

Bien plus, on peut provoquer l'oxydation dans le fruit même ; qu'on le meurtrisse et la chair se colore. On admet que ce phénomène est dû à une action oxydante diastastique.

4° Spermase. — Cette oxydase a été indiquée par Grüss¹.

Elle a été étudiée avec l'aide du tétraméthylparaphénylènediamine.

Grüss basait son opinion sur l'expérience suivante : il sectionnait en deux moitiés, suivant la longueur, un grain d'orge séché, et appliquait, contre la surface de section, du papier « tétra » humide. Il constatait alors, que l'embryon prenait une coloration violette, tandis que l'endosperme restait incolore. L'embryon est donc doué de propriétés oxydantes. Par contre, lorsqu'il chauffait le grain d'orge, pendant un quart d'heure, à 55°, aucune coloration ne se produisait plus : le ferment était détruit. Il en était de même, lorsque la coupe séjournait vingt-quatre heures dans l'alcool.

Donc, il existe une *oxydase* dans l'embryon de l'orge, et Grüss lui a donné le nom de spermase. Le corps sur lequel elle agit est inconnu. Cette diastase agit fort peu sur le gaïac. On ne saurait donc confondre ce ferment avec la laccase de M. Bertrand.

Lorsque le grain d'orge est en état de fermentation avancée, l'action sur le papier tétra s'affaiblit, et cet affaiblissement suit la progression de la fermentation. Cette diminution est-elle due à une destruction de la spermase, ou à la fixation, sur la

1. Grüss. Relation entre la formation d'amidon transitoire la température et l'action des oxydases. *Woch f. Brauer*, XVI, p. 529.

tétrabase, de plus d'un atome d'oxygène ? Il est vraisemblable qu'il s'est développé dans l'embryon des substances réductrices, empêchant l'oxydation de la tétrabase.

La sperminase jouerait, d'après Grüss¹, un rôle dans les phénomènes morphologiques et physiologiques qui accompagnent la formation du malt glacé. Cet auteur a de plus démontré² que, par le touraillage d'un malt très humide, sans ventilation, la fonction oxydasique de la diastase disparaît.

5° Oléase. — On sait que les olives fraîches fermentent facilement lorsqu'elles sont mises en tas. On observe une élévation de température ; et il se fait, en même temps, un dégagement de gaz carbonique, avec formation d'acide acétique et d'acides gras.

Tolomei³ a démontré que cette formation est provoquée par un enzyme, auquel il a donné le nom d'oléase.

Cette diastase peut, d'ailleurs, se trouver également dans l'huile, qui devient alors rance, en raison de la formation d'acide gras. Sa décoloration est la conséquence de la précipitation de la matière colorante.

Préparation de l'oléase. — On isole l'oléase de l'huile, en l'agitant avec de l'eau. L'huile ne subit plus, dès lors, aucune altération. En même temps, on obtient une solution aqueuse de l'enzyme.

Il faut remarquer que l'acidité du milieu paralyse l'action diastasique ; c'est grâce à cette circonstance que l'altération de l'huile est peu profonde, l'acide gras formé empêchant l'action de l'oléase.

6° Oxydine. — Cette oxydase a été découverte par BOUTROUX⁴, qui, en étudiant la cause de la coloration du pain bis,

1. Grüss. *Wochenschrift für Brauerei*, 1899, n° 40, t. XVI.

2. Grüss. *Woch. f. Brauerei.*, p. 621.

3. Tolomei. Sur la fermentation des olives et l'oxydation de l'huile d'olive. *Atti. acc. di Lincei Rendiconti*, 1896, p. 122 à 129 et *Berliner. Ber.*, t. XXIX, vol. III, p. 596.

4. BOUTROUX. Le Pain. Baillière et fils, Paris. Sur la fermentation panitaire. *Ac. Sc.*, t. CXIII, p. 203, 1891 et t. CXX, p. 924.

reconnut qu'elle était due à une substance qui existe dans le son. Cette substance, à laquelle il donna le nom d'oxydine, présente de grandes ressemblances avec la laccase.

Pour le démontrer, il fit macérer du son dans l'eau, pendant trente minutes, puis il filtra. Il obtint ainsi un liquide limpide de coloration jaunâtre. Ce liquide reste inaltéré, si on prend soin de le conserver à l'abri de l'air ; si on le met au contact de l'air, il se colore en brun. La coloration fonce de plus en plus, et finit par devenir noire.

D'autre part, si le liquide a été préalablement porté à l'ébullition, il ne se produit aucune coloration.

Boutroux est même arrivé à préparer l'enzyme oxydant et la substance oxydable. Il lui a suffi d'ajouter de l'alcool à l'infusion filtrée. Cette addition a pour effet de précipiter l'oxydase, et elle seule. La substance oxydable reste dans le liquide.

Les deux solutions, ainsi obtenues, restent inaltérées à l'air, mais le mélange des deux brunit aussitôt.

Préparation de l'oxydine. — On fait macérer le son dans une atmosphère d'acide carbonique, on filtre, et on ajoute de l'alcool à 95°, enfin on lave le précipité à l'alcool sur un filtre.

L'oxydine est capable d'oxyder l'hydroquinone et le pyrogallol. L'oxydine est également précipitée par le chlorure de sodium.

Ce ferment joue un rôle important dans la coloration du pain bis, mais l'amylase intervient aussi dans ce phénomène.

7° Oxydase de M. B. Slovtzoff. — M. B. Slovtzoff¹ a découvert un ferment, qui se rapproche de la laccase, dans la pomme de terre et le chou.

Ce ferment serait une substance albuminoïde et présenterait cette particularité qu'elle est très pauvre en cendres. Elle ne contient ni manganèse ni phosphore.

Slovtzoff a employé pour déceler l'oxydase, le réactif de Röhmman et Spitzer, ou paraphénylènediamine.

1. Contribution à l'étude des oxydases végétales. *J. Ph. et Ch.*, 1901, XIII, p. 222. *Zeitschrift f. Physiol. Chem.*, XXXI, p. 227, 1900.

Cette diastase agirait surtout en milieu alcalin. Elle ne serait détruite, ni par la digestion peptique, ni par la digestion pancréatique.

8° La schinoxydase. — M. Sarthou¹, pharmacien aide-major à Orléansville, a, en 1900, retiré une oxydase du *schinus molle*. Si l'on fait une incision au schinus molle ou faux poivrier (famille des térébenthacées) il s'écoule, dit M. Sarthou, un suc laiteux, qui bleuit peu à peu, et prend un aspect corné. Ce latex recueilli brunit spontanément à l'air. Il s'agit là d'un phénomène d'oxydation. Si on ajoute de l'eau à ce latex, et si on en fait une émulsion, on constate que cette dernière a la propriété de bleuir la teinture de gaïac. Le principe oxydant est répandu dans toute l'émulsion.

M. Sarthou reconnut enfin que ce latex est capable de mener à bien l'oxydation des phénols, de l'hydroquinone, de la résorcine, de l'acide pyrogallique, et qu'il transforme le ferro-cyanure de potassium en ferri et absorbe de l'oxygène.

Le ferment a été isolé par les procédés ordinaires. M. Sarthou étudia également l'action de l'alcool et celle de l'eau sur l'oxydase. Il constata, de plus, que la dessiccation ne détruit pas le ferment mais qu'elle suspend son action.

L'auteur² étudia alors la composition chimique du ferment. Pour ce faire, il le précipita par addition d'alcool au latex, sécha et calcina le précipité. Il vit alors que les cendres contenaient une quantité considérable de fer, mais qu'elles ne renfermaient point de manganèse contrairement à ce qu'avait observé M. G. Bertrand pour la laccase.

M. Sarthou supposa que le fer pourrait bien être la cause de l'oxydation, et que ce métal jouerait, pour la schinoxydase, le même rôle que le manganèse pour la laccase. Et en effet, M. Sarthou put vérifier cette hypothèse, par des expériences

1. Sarthou. Sur une oxydase retirée du *schinus molle*, la schinoxydase. *Jour. Ph. et Chimie*, 6, t. II, p. 482 à 488, 1900.

2. Sarthou. Rôle que paraît jouer le fer dans la schinoxydase. *J. Ph. et Ch.*, 6, t. II, p. 583 à 589, 5 mai 1900.

directes, qui lui prouvèrent que le pouvoir d'absorption du ferment varie avec la quantité de fer qui y est contenue.

La schinoxydase est incomplètement soluble dans l'eau ; elle dialyse un peu. Le fer s'y trouve à l'état organique. La schinoxydase se rapproche des matières albuminoïdes ; cependant la chaleur ne la coagule pas¹, mais, par contre, détruit ses propriétés oxydantes. Par conséquent, la molécule ferro-organique est rendue par la chaleur inapte à fonctionner.

L'auteur en conclut que cette oxydase diffère des autres par ses propriétés chimiques et que son pouvoir oxydant dépend plus de la constitution de la partie organique que de la quantité de fer.

Nous n'insistons pas davantage sur ces intéressantes considérations : nous aurons, en effet, l'occasion d'y revenir en étudiant la composition chimique et le mode de fonctionnement des oxydases.

LES FERMENTS OXYDANTS SONT TRÈS RÉPANDUS CHEZ LES VÉGÉTAUX. — Nous voyons combien sont répandues les oxydases. Récemment encore, M. Denigès² a signalé une peroxydase dans le liquide de la noix de coco. Selon M. P. van Romburgh³, la formation de l'indigo serait due à une oxydation, provoquée par une oxydase. D'ailleurs MM. Loew, K. Aso et S. Sawa⁴ ont mis récemment en évidence, l'action qu'exercent, sur les plantes, les combinaisons du manganèse ; et les travaux de M. Pichard^{5,6} sur

1. Sarthou. Sur quelques propriétés de la schinoxydase, oxydase à base de fer. *J. Ph. et Ch.*, 6, t. XII, 1900, p. 104 à 108 et contribution à l'étude de la nature des oxydases. *J. Ph. et Ch.*, t. XIII, p. 464, 3 avril 1901.

2. Denigès. Présence d'une peroxydase et de produits choliniques dans le liquide de la noix de coco. *Soc. Biol.*, 2 décembre 1902, p. 1411.

3. P. Van Romburgh. Über Indigobildung aus Indigofera und aus Marsdenia Tincoria. Koninklijke Ac. voor Nentenschappen.

4. O Lœw, K. Aso et S. Sawa. Action des combinaisons du manganèse sur les plantes (oxydases et peroxydases). *Flora od Allg. Bot. Zg. Erg. bd.*, 1902, p. 264 à 273 ; *Bull. of the coll. of agric.*, Tokio, t. V, p. 161 à 172.

5. Pichard. Recherche et dosage du manganèse dans les plantes par la méthode colorimétrique. *Ac. Sc.*, t. CXXVI, p. 550 et 882, *J. Ph. et Ch.*, 98, VII, p. 307.

6. Pichard. Contribution à la recherche du manganèse dans les minéraux végétaux et animaux, *Ac. Sc.*, 27 juin 1898 ; *J. Ph. et Ch.*, 1898, VIII, p. 72.

la recherche et le dosage du manganèse dans les plantes, démontrent combien ce métal est répandu chez les végétaux.

Nous ne connaissons qu'un nombre relativement restreint d'oxydases. Il doit certainement en exister beaucoup d'autres. « En effet, dit Duclaux ¹, en dehors des exemples qui précèdent, et qui portent sur les oxydases les mieux connues, on est averti de la multiplicité de ces diastases par d'autres phénomènes; celles des champignons, qui ressemblent à celles des phanérogames par certains côtés, s'en distinguent sous d'autres. Ainsi une macération de pissenlit, qui a des propriétés oxydantes très actives, les perd après une exposition de quelques minutes au soleil, tandis qu'une macération de russula, champignon aussi très riche en oxydase supporte huit heures d'insolation sans beaucoup faiblir.

« Ainsi encore l'acide cyanhydrique paralyse beaucoup plus facilement les oxydases des synanthérées, que celles des champignons.

« Une macération de laitue à 20 p. 100, additionnée de 1/2000 environ d'acide cyanhydrique, perd toute action sur la teinture de gaïac, tandis qu'avec la macération de russula delica à 1,5 p. 100 il en faut environ 1 p. 100 pour produire le même résultat. Enfin dans cette même russula delica, M. Bourquelot a trouvé une oxydase qui, dans son action sur les phénols semble se comporter autrement que la laccase. »

Enfin plus loin, Duclaux ajoute : « On est encore conduit à cette conclusion, en songeant à la variété infinie de substances qui, tant dans la vie végétale que dans la vie animale, deviennent le siège de phénomènes d'oxydation, en songeant à la variété de teintes que prennent, par exemple, à l'air, les champignons dont beaucoup de principes immédiats et chromogènes sont des composés phénoliques. Il y a de ce côté tout un monde à découvrir. »

Et en effet, les auteurs signalent la présence de ferments

1. Duclaux. Microbiologie, t. II, p. 588.

oxydants chez les espèces végétales les plus différentes, dans les levures, le thé, le tabac, la belladone, l'aconit, etc.

Étudions d'abord les ferments oxydants des levures.

1° *Oxydases de la levure*. — On attribuait autrefois les odeurs et arômes, qui constituent le bouquet des vins, à des particularités de fermentations, causées par les différentes levures employées. Mais récemment Tolomei¹ a émis l'opinion, que quelques-uns de ces arômes sont, peut-être, dus à la présence d'oxydases bien définies, qu'on pourrait extraire de la levure. Il démontra, le premier, l'existence d'oxydases dans la levure en cultivant, dans le moût de vin stérilisé, le *Saccharomyces ellipsoïdeus*. Au bout d'un certain temps, il en fit un extrait, à l'aide de l'eau et du chloroforme, et trouva alors que le liquide contenait une oxydase qui donnait la réaction de Bertrand.

Tolomei obtint des résultats semblables avec le *Saccharomyces cerevisiæ* et le *Saccharomyces apiculatus*.

Pour le *Saccharomyces cerevisiæ*, il opéra avec une solution de glucose, à laquelle il ajouta une petite quantité d'alcool. Le tout fut maintenu à 0° C., pendant deux ou trois jours. Il filtra ensuite sur la porcelaine et constata que l'oxygène de l'air était absorbé, et qu'il se produisait de l'acide carbonique. Le liquide perdait ses propriétés à 72°.

L'addition d'alcool au liquide, détermine la formation d'un précipité, qui contient l'oxydase. Si, à la liqueur originelle, préalablement stérilisée par la chaleur, on ajoute une petite quantité du précipité, la liqueur récupère son activité. Tolomei démontra ensuite, que le bouquet du vin Muscat est produit par l'oxydase du *Saccharomyces ellipsoïdeus*. En effet, l'addition, à un vin blanc ordinaire, d'une faible quantité de l'enzyme détermine, dans ce vin, après exposition à l'air, le développement d'un bouquet semblable à celui du muscat.

Büchner² se range à l'avis de Tolomei et pense que la levure

1. Tolomei. Sopra un fermenti solubile che si trova nel vino. *Atti della reale accademia dei Lincei. Rendiconti Roma.*, 5, t. V, p. 52 à 56, 1896.

2. Büchner. Ueber zellenfreie Gährung. *Ber D. D. ch. Gesell.*, t. XXXI, p. 568, 1898.

de bière contient une oxydase. C'est à elle que serait due la coloration noire, que prennent les liquides après exposition à l'air.

M. Effront¹ est arrivé à des conclusions semblables à celles de Tolomei. Il a constaté que si on réduit une certaine quantité de levure pressée en fragments minuscules et qu'on les place en tas, il se fait une élévation de température pouvant atteindre 40°. La même expérience, pratiquée dans le vide, ne produit aucune élévation de température. Si on fait l'expérience avec un ballon à robinet, on peut observer que la fermeture du robinet à air détermine l'abaissement immédiat de la température qui, par contre, s'élève à chaque rentrée d'air.

Mais le fait suivant est plus important : en broyant la levure avec la pierre ponce, on obtient une pâte qui, mise à macérer dans l'eau froide et filtrée, donne un liquide exempt de cellules et offrant encore, au point de vue de l'oxydation, les mêmes propriétés que la levure elle-même. Ces expériences sont de même ordre que celles que fit Büchner pour sa Zymase. Les fragments de pierre ponce, imprégnés de liquide, mis en présence de l'air dans une masse de glycogène, y produisent une élévation de température de 4 à 6°. Cet extrait est moins actif que la levure elle-même ; mais une série d'expériences ont montré qu'il possède tout comme la levure un pouvoir diastasique oxydant.

M. Effront en conclut que les phénomènes de respiration et d'oxydation des végétaux et des animaux doivent être généralement attribués à des oxydases.

Grüss² chercha à contrôler les conclusions de Tolomei et d'Effront, relatives à la présence d'oxydases, et il voulut vérifier les propriétés caractéristiques de ces ferments, c'est-à-dire que :

1° L'oxydase doit prendre l'oxygène de l'air, sans se combiner avec lui, pour répartir cet oxygène sur des corps qui sont ainsi oxydés ;

1. Effront. Les enzymes et leurs applications, Paris, Naud, 1899, p. 336.

2. Grüss. Sur les phénomènes oxydasiques chez les levures. *Wochenschrift Brauerei*, t. XVIII, p. 310 à 312 et 335 à 338.

2° Le processus d'oxydation doit s'exercer d'une manière continue ;

3° Si on enlève le corps, une fois qu'il est oxydé, et qu'on ajoute une nouvelle quantité de ce corps, l'oxydation doit continuer ;

4° L'élévation de température doit d'abord modifier, puis détruire cette propriété de convoyeur d'oxygène.

L'auteur n'a pas pu isoler l'oxydase ; mais avec la levure haute il a pu obtenir, par pression, un suc qui présente la réaction des oxydases.

Grüss ajoute que l'oxydase de la levure possède les mêmes propriétés de « convoyeur d'oxygène » que les oxydases dont il a démontré l'existence dans l'orge au repos (spermoxydase). Le bichlorure de tétraméthylparaphénylènediamine, à la différence du gaïac, est oxydé par cette diastase. La levure basse pressée, et que l'on a laissée reposer, ajoute l'auteur, réagit sur le papier tétra (Papier filtre imbibé de bichlorure de tétraméthylparaphénylènediamine), mais est sans action sur le papier tétrasodé.

La présence de corps réducteurs pourrait, dans certains cas empêcher la réaction colorante du papier tétra.

L'oxydase de la levure agit aussi bien sur le tétraméthylparaphénylènediamine que sur ses combinaisons diméthylées.

Le ferment semble également « convoier » l'oxygène sur la phénylhydrazine, mais l'hydroquinone ne convient pas comme réactif de l'oxydase.

Enfin il existerait, dans la nature, des corps agissant d'une manière catalytique mais qui ne sont pas capable de convoier l'oxygène sur le gaïac ; par contre ils le convoient sur le di et tétraméthylparaphénylènediamine, ainsi que sur leurs sels, il faudrait donc, pour Grüss diviser les corps qui convoient l'oxygène libre sur un substratum en deux groupes : les *gaïad oxydases* et les *amine-oxydases*. L'oxydase de la levure appartiendrait à ce dernier groupe.

Les cultures d'*Aspergillus niger*, sur milieu Raulin, dégag-

gent de l'acide carbonique et absorbent de l'oxygène. Le premier phénomène, est dû, d'après N. A. Maximow¹ à une diastase analogue à la zymase, le deuxième à une oxydase.

Les récentes expériences d'Issajew et de Kalliski², confirment l'opinion émise par Tolomei, Elfront, Büchner, Grüss.

Issajew et Kalliski se sont servi de macérations glycélinées, de levure de bière, et ils ont reconnu qu'elles donnent toutes les réactions colorimétriques des oxydases, qu'elles absorbent l'oxygène de l'air, et dégagent du gaz carbonique. Ils ont, de plus, constaté un rapport entre les quantités d'oxygène absorbé et d'acide carbonique dégagé. La cellule de levure contiendrait aussi des produits facilement oxydables, et la réaction légèrement alcaline du milieu favoriserait l'autoxydation de la macération de levure. L'action prolongée de la chaleur ferait disparaître ces phénomènes d'oxydation d'une manière définitive. Enfin l'oxydase de la levure oxyderait, grâce à l'oxygène de l'air, les substances oxydables du corps de la cellule; ce ferment agirait dans les mêmes conditions sur les corps étrangers oxydables mis artificiellement en rapport avec lui, en particulier sur les composés phénoliques.

Les auteurs ont, de plus, cherché à isoler l'oxydase. A cet effet, ils ont traité par 500 centimètres cubes d'eau chloroformée, 400 grammes de levure pressée, et broyée au sable; puis ils ont filtré et ajouté au produit limpide 1 400 centimètres cubes d'alcool à 90°. Il en est résulté un précipité qui, émulsionné dans l'eau, donnait les réactions des oxydases. Il vaut mieux, pour les expériences, employer la levure haute; car elle est plus riche en oxydase que la levure basse.

Les *bactéries* peuvent également produire des oxydases. MM. Dietrich et Liebermeister³, ont en effet constaté la formation d'oxydase par le bacille de la pustule maligne. De même,

1. Maximow. Zur Frage über Atmung. Vorläufige Mitteilung. (*Ber. D. D. Bot. Ges.*, t. XXII, 26 mai 1904.)

2. Issajew et Kalliski. Sur l'oxydase de la levure. *Z. f. Physiol. Ch.*, 1904, t. XLII, p. 132, *J. Ph. et Ch.*, 16 septembre 1904, p. 278.

3. Dietrich et Liebermeister. Sauerstoffübertragende Körnchen in Milzbrandbazillen. *Centr. bl. Bakter.*, Bd. XXXII, vol. XII, p. 858.

M. Gabriel Roux¹ signale que le colibacille est capable de sécréter une oxydase productrice de pigment. Déjà Roger² avait remarqué que, si on cultive le colibacille sur l'artichaut, il se forme un pigment vert qui n'apparaît pas sur les autres milieux de culture. M. Gabriel Roux a repris cette idée et l'a mise à profit pour différencier le *bacterium coli*, du bacille d'Eberth. Ce bacille, ne produisant pas de pigment dans les conditions précitées, M. Roux pense que la cause initiale de ce phénomène est la *sécrétion, par le colibacille, d'une oxydase*. Déjà des faits semblables avaient été signalés par MM. Radais, Bourquelot et Bougault, Charrin, Génard³. M. Roux n'est pas arrivé à isoler le ferment, mais il prouve son existence par les expériences suivantes :

1° L'action d'une oxydase authentique, telle que la laccase, sur l'artichaut produit une coloration verte, tandis qu'on n'observe pas ce phénomène, en l'absence de laccase.

2° L'action du colibacille sur une substance éminemment oxydable (hydroquinone, gélatine, peptone) produit, dans les mêmes conditions, des taches brunes.

3° Enfin l'oxydase du colibacille n'est active qu'en présence de l'oxygène, car si on verse, sur la culture, de l'huile stérilisée qui supprime le contact avec l'air atmosphérique, il ne se produit plus de pigment.

La sécrétion de ferments solubles par les bactéries n'a rien qui doive nous étonner. « Tous les microbes, dit le professeur Hutinel, peuvent produire des diastases et c'est par l'intermédiaire de ces substances qu'ils manifestent surtout leur action. Ces substances sont, en effet, des forces chimiques d'une activité extrême, et qu'on utilisait depuis des siècles alors qu'on ignorait complètement leur essence⁴. »

1. Gabriel Roux. Sur une oxydase productrice de pigment produite par le colibacille. *Ac. Sc.*, t. CXXVIII, p. 693, 13 mars 1899.

2. Roger. *Soc. Biol.*, 16 juillet 1898.

3. Génard. *Soc. Biol.*, 12 novembre 1898.

4. Hutinel. Les sécrétions cellulaires. *La presse médicale*, 3 novembre 1901. Faculté de Paris. Cours de Pathologie interne. Leçons d'ouverture du cours recueillies par M. R. Romme.

2° *Oxydases des végétaux supérieurs*. — J. Grüss¹ a également recherché les oxydases chez les végétaux supérieurs. Il a constaté, en effet, le fait suivant : Si on traite les bois au repos, d'abord par l'alcool, puis par la teinture de gaïac et l'eau oxygénée, on observe une coloration bleue dans le leptome. Cette coloration est moins marquée dans les cellules de la couronne médullaire.

Grüss différencie trois oxydases, qu'il n'a d'ailleurs pas pu isoler. Il s'est borné à les étudier, au moyen de la teinture de gaïac et du tétraméthylparaphénylène diamine. Il distingue :

1° L' α -oxydase, soluble dans la glycérine ; l'alcool la détruit facilement. On peut la précipiter partiellement, de sa solution glycinée, à l'aide de l'acétate de plomb. Elle existe dans le parenchyme des pommes de terre, de la plupart des plantes dicotylédones, etc. Les α -oxydases fixent, sur les réactifs, l'oxygène libre.

2° La β -oxydase, également soluble dans la glycérine. Elle en est précipitée, sans être détruite, par l'alcool et l'éther. On démontre sa présence en laissant séjourner, plusieurs jours dans l'alcool, des tubercules de pomme de terre « à l'état de repos ». Les β -oxydases séparent et fixent l'oxygène faiblement combiné. Linossier a trouvé une oxydase semblable dans le pus, et lui a donné le nom de peroxydase. Les β -oxydases n'agissent qu'en présence d'un corps peroxydé.

3° La γ -oxydase qui n'est pas détruite par l'alcool, même bouillant. On démontre la présence de ce ferment par la réaction du gaïac additionné d'eau oxygénée, après avoir maintenu la pièce qu'on se propose d'examiner, dans l'alcool bouillant, pendant un quart d'heure à une heure.

Cette γ -oxydase existe dans la diastase de sécrétion de l'orge en germination, dans la diastase de Luitner, dans les enzymes

1. Grüss, Sur les oxydases et la réaction du gaïac. *Ber. Bot. Ges.*, t. XVI, Heft. 5, p. 129 à 139, 22 juin 1898.

Grüss, Phloème et réaction du gaïac. *Ber. D. D. Bot. Ges.*, 1895. Heft 1.

Grüss, Quelques nouveaux résultats de la recherche des diastases. *Ber. pharm. Ges.*, sept. 1895 ; du même. Recherche et rôle de la diastase dans les végétaux. *J. Pharm. et Ch.*, 1895, II, p. 275 ; *Apoteker Zg.*, 1895, p. 307.

de la moelle, dans le leptome des racines en voie de développement, dans l'*Astragalus glycyphylloides*, etc. Les γ -oxydases ont des propriétés à la fois catalytiques ¹ et oxydantes.

Les deux premières n'ont pas d'action hydrolysante. Poursuivant cette différenciation Grüss trouve dans la pomme de terre deux variétés d'oxydases :

1° L'oligoxydase, qui est localisée dans le parenchyme, est d'ailleurs peu active. Elle est détruite, au bout de quinze minutes, par l'ébullition dans l'alcool à 50° et 65°.

2° La pléoxydase qu'on trouve dans le périoderme et les bourgeons. Cette oxydase présente une grande activité ; elle est également très résistante.

M. de Rey Pailhade ² ne trouve que deux oxydases dans les cellules végétales. La première oxydase serait identique à la laccase de M. Gabriel Bertrand. Elle donne une coloration bleue avec le gaïac ; la deuxième n'agirait pas sur le gaïac, mais donnerait la réaction de Röhmman et Spitzer. Elle serait analogue aux ferments que ces deux auteurs ont trouvé dans les cellules animales.

MM. Röhmman et Spitzer, ont prouvé, comme on le sait, que les cellules animales contiennent un ferment d'oxydation qui produit de l'indophénol bleu dans une solution sodique très étendue de naphtol et de paraphénylènediamine. Il résulte, des dernières recherches de M. de Rey Pailhade, que ce ferment est aussi très répandu dans le règne végétal. Les jeunes racines et les jeunes tiges des graines germées notamment, en contiennent une grande quantité.

Le ferment de MM. Röhmman et Spitzer et la laccase ne se confondent pas, car les tissus animaux ne bleuissent pas la teinture de gaïac. Les cellules végétales contiennent simultanément les deux ferments. Il existe cependant une différence entre le ferment de MM. Röhmman et Spitzer du règne animal

1. On ne conçoit pas une oxydase qui n'aurait pas une action catalytique.

2. J. de Rey Pailhade, Sur l'existence simultanée de deux ferments d'oxydation dans les cellules végétales. *Soc. Biol.*, 10^e série, 9 mai 1896, t. XLVIII, p. 479.

et celui du règne végétal. Les tiges et les racines de jeunes plantes broyées, et, traitées par de l'eau pure, de l'alcool faible ou une solution aqueuse de fluorure de sodium, puis filtrées donnent une liqueur claire renfermant beaucoup de ferment. Les tissus animaux ne cèdent de ferment à aucun de ces réactifs. La levure de bière renferme un peu du ferment de MM. Röhmann et Spitzer¹.

M. Mazé² a signalé la présence d'une oxydase dans les graines oléagineuses. Le même auteur³ met en lumière le rôle que joue l'oxygène dans la germination et montre que ce rôle est dû à la présence d'une oxydase.

Expériences de M. Schär. — M. le professeur Ed. Schär⁴ découvrit en 1896 un nouvel enzyme oxydant dans le *Phytolacca decandra*. L'idée d'y rechercher une oxydase a été inspirée au professeur Schär, par la propriété que posséderaient les feuilles fraîches de cette plante d'être phosphorescentes à l'obscurité.

En broyant les tissus frais — il faut employer surtout les feuilles car c'est dans ces organes que se trouve la plus grande quantité de ferment — du *Phytolacca decandra* avec un peu de glycérine légèrement étendue, on obtient, après expression et filtration, des extraits qui présentent une activité fermentaire. Cette activité, grâce à la glycérine, peut se maintenir au moins dix-huit mois.

Propriétés du ferment. — Le ferment du *Phytolacca* possède une action catalytique puissante sur l'eau oxygénée, qu'il décompose, avec dégagement d'oxygène.

L'alcool ne peut précipiter le ferment; même en excès, l'alcool ne paraît avoir aucune action altérante sur la diastase.

1. J. de Rey Pailhade, *loc. cit.*

2. Mazé. Oxydase dans les graines oléagineuses. *Ac. Sc.*, t. CXXX, p. 124.

3. Mazé. Rôle de l'oxygène dans la germination (Oxydase). *Ann. Inst. Past.*, t. XIV, p. 350 à 368.

4. Schär. Sur les ferments oxydants des végétaux en général, et sur l'oxydase du *Phytolacca decandra* L. en particulier. *Viertel Jahreschrift der Naturforscher Gesellschaft, Zurich.*, 1896, XLI, p. 233; *J. Ph. et Ch.*, 6, t. V, n° 11, 1^{er} juin 1897.

Le ferment est éminemment propre à ozoniser l'oxygène. Il emprunte ce corps, soit à l'eau oxygénée, soit aux composés oxygénés peu stables, qui se forment lors de l'insolation de certaines huiles essentielles. L'oxygène ainsi ozonisé, en se combinant à certains principes de la résine de gaïac, provoque la coloration, connue sous le nom de bleu de gaïac.

Le ferment du *Phytolacca decandra* exerce une action ozonisante même sur l'oxygène atmosphérique. Les solutions fermentaires glycinées peuvent provoquer, en présence de l'air seul, le bleuissement de la résine de gaïac. Si l'on se sert de liquide fermentaire, d'eau et de solution de gaïac, renfermant tous trois le minimum d'air, on n'observe nettement la production de la coloration bleue que si on agite le mélange au contact, de l'air. Cette réaction ne saurait être confondue avec le bleuissement qui se produit, comme on l'a vu, en présence d'eau oxygénée; dans ce cas, la coloration se manifeste, même dans les mélanges non aérés. Elle est, en outre, beaucoup plus rapide et plus intense.

Outre son action sur la résine de gaïac, ce ferment peut donner lieu à divers phénomènes d'oxydation. C'est ainsi qu'une solution d'indigo, en présence de ferment d'une part, et d'air ou d'eau oxygénée d'autre part, se décolore rapidement, par suite de la transformation de l'indigo bleu en un produit d'oxydation, qui est l'isatine.

Le paraphénylènediamine, l'hydroquinone, le pyrogallol peuvent également être oxydés.

Ces diverses actions ozonisantes, ou oxydantes, sont empêchées par la chaleur ou la présence d'acide cyanhydrique, même en très faible proportion. Dans ce dernier cas, elles ne sont que suspendues; elles peuvent de nouveau se manifester, si on enlève l'acide cyanhydrique. Outre le pouvoir oxydant, les extraits glycinés de *Phytolacca* possèdent quelques-unes des propriétés des ferments glycolytiques.

L'auteur en conclut, qu'il est probable que des ferments, dans le genre de celui du *Phytolacca decandra*, doivent être extrê-

mement répandus dans le règne animal et dans le règne végétal¹.

M. Raciborsky² a également étudié la localisation des substances oxydantes, dans les plantes vasculaires. Si on fait une coupe transversale de canne à sucre, et si on l'imbibe de gaïac, on voit le parenchyme se colorer en bleu, tandis que les faisceaux apparaissent comme des points incolores, sur le fond parenchymateux bleu. Cette réaction décèle la présence d'une oxydase dans le parenchyme. Ce serait, d'après M. Bourquelot³, une oxydase proprement dite. Elle rentre en effet dans sa troisième catégorie des matières oxydantes. C'est le « Sauerstoff-erreger » de Schœnbein^{5 6}.

Mais, d'après Raciborsky, si on porte la coupe à 60°, ou encore si on la laisse séjourner, quelque temps, dans l'alcool absolu, cette oxydase disparaît : il n'y a plus de coloration avec le gaïac ; si alors on ajoute de l'eau oxygénée, on obtient une coloration bleue, mais localisée autrement que la précédente : c'est la partie libérienne (le plasma) du faisceau qui est colorée, et plus spécialement les *tubes criblés*, et leurs *cellules compagnes*. Il est aisé de faire cette constatation au microscope. Donc il existe, dans ces éléments, une matière oxydante différente de celle qui se trouve dans le parenchyme ; et, d'après Raciborsky, on peut séparer cette seconde matière oxydante. Si on exprime le suc et qu'on porte à 60°, la chaleur détruit la première, mais respecte la seconde oxydase. On n'a

1. Schär. *J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juin 1897, p. 545.

2. Raciborsky. Sur la localisation des matières oxydantes dans les plantes vasculaires. *J. Ph. et Ch.*, n° du 8. 15 avril 1899, 6^e série, p. 387, t. IX.

Ein Inhaltskorper des Leptoms. *Ber. D. D. Bot. Gesellscht.*, XVI, p. 52, heft 3, 1898, et XVI, 1898, p. 119 à 123, et weitere mittheilungen über das Leptomin. *Ber. D. D. Bot. Gesellsch.*, XVI, 1898, heft. 5, p. 119.

3. Bourquelot. Remarques sur les matières oxydantes des plantes vasculaires. *J. Ph. et Ch.*, 1899, IX, p. 390.

4. Bourquelot. Remarques sur les matières oxydantes qu'on peut rencontrer chez les êtres vivants. *J. Ph. et Ch.*, 6, V, p. 465, 1897.

5. Schœnbein. Ueber Sauerstofferreger und Sauerstoffträger in den Pflanzenwelt. *Arch. f. Phys. Heilkunde.*, 1856, p. 1.

6. *Loc. cit.*

plus alors, de réaction avec le gaïac, mais on en a une avec le gaïac et l'eau oxygénée. Ce suc agit également sur le naphthol, additionné d'eau oxygénée. Ces réactions se produisent encore si, au lieu d'eau oxygénée, on emploie de l'essence de térébenthine insolée.

Nous ne décrivons pas le mode de préparation de cette matière oxydante, Raciborsky¹ l'indique en détail.

M. Bourquelot² fait remarquer que la substance est une oxydase indirecte, puisqu'elle n'agit qu'en présence d'eau oxygénée.

Ces oxydases indirectes ont porté des noms variés :

- 1° Sauerstoffüberträger (Schœnbein);
- 2° Oxydase indirecte (Bourquelot);
- 3° Peroxydase (Linossier);
- 4° Leptomine (Raciborsky);
- 5° Anaéroxydase (Bourquelot).

D'après Raciborsky, le suc contient souvent des corps réducteurs (glucose). Certaines substances réductrices, telles que l'hydrogène sulfuré empêcheraient la réaction.

Terminons, en disant que Raciborsky a reconnu la présence de cette matière décomposant l'eau oxygénée, dans toutes les plantes vasculaires de Java. Elle est presque toujours localisée dans le leptome. Aussi, propose-t-il de l'appeler *leptomine*, et il va jusqu'à comparer cette leptomine à l'hémoglobine des animaux supérieurs, ou à l'hémocyanine de certains animaux inférieurs. Il pense même, qu'elle joue un rôle important dans la respiration des végétaux.

Mais M. Bourquelot proteste contre le rapprochement, que fait Raciborsky, de la leptomine et de l'hémoglobine du sang : « Que ces substances, dit-il, jouent un rôle important dans la respiration des végétaux, cela semble évident, et d'ailleurs Schœnbein avait déjà, en 1856, attiré l'attention sur ce point, mais leur analogie avec l'hémoglobine est plutôt douteuse. L'hémoglobine, agitée avec l'air, se combine avec l'oxygène

1. Raciborsky. *Loc. cit.*

2. Bourquelot. *Loc. cit.*

pour donner l'oxyhémoglobine qui, d'après certains auteurs bleuit directement la teinture de gaïac. L'oxygène de l'hémoglobine peut être remplacée par l'oxyde de carbone, etc. Rien de tout cela n'a été constaté pour les matières désignées par Raciborsky, sous le nom de leptomines. »

En 1898, MM. Brissemoret et Joanin¹ ont étudié le ferment oxydant de la *digitale*. Déjà en 1875, Kosmann avait retiré, des feuilles de digitale pourprée, une substance azotée qu'il regarda tout d'abord comme un ferment hydratant.

Kosmann² l'avait obtenu en faisant, avec des feuilles fraîches de digitale pourprée, une macération aqueuse très concentrée, qui fut exprimée après douze heures de contact; le liquide filtré fut additionné de son volume d'alcool concentré (90°); la liqueur abandonna un dépôt blanc grisâtre qui, recueilli sur un filtre, fut lavé à l'alcool, puis redissout dans un peu d'eau; au liquide filtré, il ajouta une fois et demi son volume d'alcool; au précipité ainsi obtenu et desséché, Kosmann donna le nom de ferment digitalique.

Ce ferment possède, d'après Kosmann, les propriétés des diastases; il transformerait, par hydratation, le sucre de canne en glucose, l'amidon en dextrine, la salicine en glucose et saligénine.

Dans un mémoire postérieur, Kosmann³ en arriva à comparer l'action de son ferment sur les matières organiques, à celle qui résulte, sur les mêmes matières, de l'oxydation du fer s'effectuant à la surface de l'eau, et au contact de l'air⁴. Mais d'après MM. Brissemoret et Joanin, les expériences de Kosmann auraient été complètement faussées par les conditions défectueuses dans lesquelles elles ont été faites. En effet, Kos-

1. Brissemoret et Joanin. Sur le ferment digitalique. *Jour. de Pharm. et de Ch.*, 6^e série, 1898, p. 481 à 484.

2. Kosmann. *J. Ph. et Ch.*, 4^e série, 1875, t. XXII, p. 420 à 422.

3. Kosmann. Recherches chimiques sur les ferments contenus dans les végétaux et sur les effets produits par l'oxydation du fer sur les matières organiques. *Bull. Soc. Ch.*, 1877, t. XXVII, p. 251.

4. On sait qu'une lame de fer mise au contact de l'eau peut fournir quelques-unes des réactions des oxydases.

mann faisait ses expériences, en abandonnant à l'air, à la température ambiante, une solution aqueuse de son ferment additionné, soit de sucre de canne, soit d'amidon, soit de salicine¹. La présence, dans ces mélanges, au bout de un à deux jours, « de cellules organisées agglomérées monoliformes ou tubiformes, voire même de petites algues et quelquefois de spermatozoïdes², explique surabondamment les phénomènes d'hydratation observés. Doit-on dès lors, disent MM. Brissemoret et Joanin, refuser les qualités d'un ferment à la substance isolée par Kosmann ? » Des nombreuses recherches faites par l'auteur, il semble résulter que la présence de cette substance azotée est constante, dans un grand nombre d'espèces végétales. D'autre part, les travaux de Bertrand sur les oxydases, lui ont permis de constater l'existence de ces ferments, dans un grand nombre de végétaux; il devient donc rationnel de rechercher si les propriétés du ferment digitalique de Kosmann ne participent pas de celles des oxydases. Et en effet, le ferment digitalique, préparé comme l'indique Kosmann, bleuit la teinture de gaïac, donne, avec l'iodure de potassium et l'empois d'amidon, de l'iodure d'amidon, brunit le pyrogallol et l'hydroquinone³, etc.

Tous ces phénomènes d'oxydation, qui s'effectuent avec le concours de l'oxygène de l'air, confèrent au ferment digitalique, les propriétés de certaines oxydases. On trouve, dans le second mémoire de Kosmann, l'énumération des espèces d'où l'auteur a retiré son ferment. En utilisant son procédé, MM. Brissemoret et Joanin ont pu constater, dans les tiges, dans les feuilles et dans les baies vertes, de douce-amère la présence d'une substance de même nature que le ferment digitalique. Les phénomènes de coloration intense, qu'elle provoque aux dépens de la teinture de gaïac et de l'empois d'amidon ioduré, s'effectuent avec une extrême rapidité.

1. Les mêmes expériences ont été réalisées par Kosmann en substituant une lame de fer à son ferment.

2. Brissemoret et Joanin. *Jour. de Pharm. et de Ch.*, IV, XXII, p. 336.

3. Les quelques recherches effectuées par Brissemoret ont été réalisées avec de l'eau distillée ne renfermant aucune trace de cuivre.

Le ferment de Kosmann est contenu, en grande quantité, dans les feuilles fraîches de digitale, recueillies avant la floraison, et dans les feuilles récemment séchées. Une macération aqueuse de feuilles de digitale, préparée avec des feuilles de la récolte de 1898 et séchées depuis quatre mois, a donné la réaction des oxydases ¹.

Peut-être existe-t-il une relation étroite entre la diminution de la teneur en principes actifs, et par suite de l'activité physiologique de cette feuille, et la disparition de l'oxydase qu'elle renferme ².

MM. Brissemoret et Joanin en concluent que :

a. Le ferment digitalique de Kosmann jouit de propriétés oxydantes ;

b. Il présente les plus grandes analogies avec les oxydases que Bertrand a isolées d'un grand nombre de végétaux phanérogames ;

c. Il n'est pas détruit par la dessiccation, du moins dans l'année qui suit la récolte.

M. Lépinos ³ signala des ferments oxydants dans l'aconit et la belladone. Il employa, comme réactif, le gaïac. Il démontra que le suc est capable d'absorber de l'oxygène, et de produire de l'acide carbonique, et il tenta d'en extraire le ferment.

Ces oxydases perdent leur activité à 100°. Leurs cendres contiennent du fer et du manganèse. Ce dernier métal fait parfois défaut. L'oxydase n'en conserve pas moins une certaine activité.

En 1897, M. Vadam ⁴ communiqua, à la société de pharmacie, ses recherches sur le ferment oxydant de l'hellébore.

1. Le professeur Bourquelot avait constaté que les propriétés oxydantes de la feuille de chicorée n'étaient pas détruites par la dessiccation. *J. Ph. et Ch.*, 1896, t. IV, p. 483.

2. A l'appui de cette hypothèse, on peut citer les faits suivants :

a. Les baies vertes de douce-amère, dans lesquelles la présence de la solanine a été constatée, donnaient la réaction des oxydases.

b. Des baies mûres de douce-amère, dans lesquelles la recherche de la solanine a fourni un résultat négatif, ne donnaient plus cette réaction.

3. Lépinos. Sur les ferments oxydants dans l'aconit et la belladone. *J. Ph. et Ch.*, 1899, IX, p. 49.

4. Vadam. Ferment oxydant dans les tiges et les feuilles de l'hellébore. *Bull.*

La recherche d'un ferment oxydant, dans cette plante, a été provoquée par la modification, apportée dans la couleur des feuilles et des tiges lorsque l'on soumet ces dernières à la dessiccation. L'hellébore fétide n'est jamais employée comme agent thérapeutique : aussi la présence d'une oxydase dans la plante n'est-elle intéressante, que si on rapproche ce fait de ceux qu'ont constatés MM. Bourquelot et Bertrand. Ces deux savants ont, en effet, décelé la présence d'oxydase dans plusieurs végétaux. Tout récemment, M. Lépinois l'a signalée dans les feuilles et les racines de *belladone* et d'*aconit napel*.

M. Ph. Vadam a établi la présence de ce ferment dans les tiges et les feuilles fraîches par les expériences suivantes :

1° Des coupes, faites sur les tiges et les pétioles, ont été soumises à l'action de la teinture du gaïac, et examinées au microscope ; il a été facile de constater la coloration bleue très rapide de la préparation ;

2° Le suc de la plante bleuit la teinture du gaïac, et brunit les solutions de diphénols ;

3° Le ferment, précipité par l'alcool fort, puis remis en solution dans l'eau distillée exempte de cuivre donne ces réactions avec une grande intensité ;

4° La solution du ferment, soumise à la température de 100°, ne bleuit plus la teinture de gaïac ;

5° Enfin 50 centimètres cubes de solution de résorcine au 1/100, et 20 centimètres cubes du suc de plante, mis en contact pendant vingt-quatre heures, dans un vase fermé par un tube effilé et muni d'un thermomètre, ont permis de constater la disparition d'un volume de gaz sensiblement égal à 12 centimètres cubes ; le flacon à la fin de l'expérience doit avoir exactement la même température qu'au moment où il a été fermé.

La présence du fer, dans les cendres, est facile à constater ; quant au manganèse il n'a pas été décelé dans les quantités de cendres du ferment mises en expérience.

On peut donc avec M. Vadam, conclure de ces réactions

à la présence d'un ferment oxydant possédant une grande activité, dans les tiges et les feuilles de l'hellébore fétide.

Khouri a mis en évidence des ferments oxydants dans les feuilles du *Carchorus*; Cornu¹ en a signalé dans la *vigne*.

Woods attribue à la même cause les changements qui s'effectuent dans la chlorophylle des feuilles.

Carles² a décelé une oxydase dans la *valériane*. En effet, dit-il, la valériane en végétation est inodore; la racine séchée a une forte odeur. Si on calcine, on constate que les cendres sont riches en manganèse.

La section d'une racine fraîche, le jus filtré, se colorent en bleu par le gaïac, sans addition d'eau oxygénée. C'est donc une oxydase directe.

L'addition, au suc filtré, d'alcool, détermine la formation d'un précipité floconneux, qui contient l'oxydase. Les propriétés du suc disparaissent à l'ébullition. Si, au suc bouilli, on ajoute de l'oxydase, on détermine la production de l'odeur de racines sèches.

Les sels de manganèse s'y trouvent à l'état de combinaison organique.

Le rôle d'oxydant, ajoute M. Carles, se maintient à l'état latent dans les préparations galéniques de valériane. Aussi, ne faut-il pas remplacer la valériane naturelle par des valérianes chimiques, car ces convoyeurs d'oxygène naturels ont une action indéniable sur l'hématose, le système nerveux, etc.

D'après Aso³, la couleur noire, que prennent les feuilles de thé fraîches, quand on les fait incomplètement sécher au soleil, serait due à la présence, dans le tannin des feuilles, d'un enzyme oxydant. De ses recherches, l'auteur conclut que la couleur est due à l'action des oxydases sur le tannin. Le thé perd son enzyme à l'étuve (à 100°). Il resterait dans les feuilles de thé, des nucléoprotéines, qui contiennent du fer et du manganèse, mais

1. Cornu. *J. ph. et Ch.*, 1899, X, p. 342.

2. Carles. Valériane et oxydase. *J. Ph. et Ch.*, 1900, XII, 6, p. 148, 14 juillet.

3. Aso. Sur le rôle des peroxydes dans la formation du pigment du thé noir. *Bull. col. of. agric.*, Tokio, t. IV, n° 4, p. 255 à 259.

Aso n'a pas pu déterminer si les deux métaux sont contenus dans la même substance albuminoïde, ou dans deux substances albuminoïdes différentes.

Il signala aussi une oxydase dans les fruits du *Kaki*¹; et Oskar Loew², dans le tabac. Les oxydases joueraient d'ailleurs un rôle important dans la fermentation du *tabac* américain.

Tous les tabacs ne contiennent pas d'oxydases. C'est ainsi que, d'après M. J. Behrens³, la présence d'oxydases ne serait pas nécessaire à la fermentation du tabac allemand. Il y a plus, ce tabac ne contiendrait même pas d'oxydase. « Les soi-disant oxydases et peroxydases du tabac allemand, dit-il, se comportent, vis-à-vis de la chaleur et au cours de la fermentation, d'une manière très différente des éléments correspondants des tabacs américains, étudiés par Loew. » En effet, ajoute-t-il, il est impossible qu'une oxydase soit l'agent de la fermentation du tabac allemand, puisque cette soi-disant oxydase disparaît spontanément pendant la dessiccation du tabac.

Mais d'autres végétaux contiennent des ferments oxydants : c'est ainsi qu'en 1899, M. Beijerinck⁴ a indiqué la présence d'une oxydase dans les racines de plantes du genre Spirée et que M. Lecomte⁵ a trouvé un de ces enzymes dans le fruit de la vanille. A la cueillette, les fruits de la vanille sont inodores. Dans divers organes du vanillier (notamment dans la tige, les feuilles, etc.), il y a une oxydase, analogue à celle de Bertrand.

Elle bleuit le gaïac, sans addition d'eau oxygénée ; c'est donc une *oxydase directe*. A 100°, la réaction ne se produit plus.

1. Aso. Rôle physiologique des oxydases dans les fruits du Kaki. *Bot. Magaz.*, Tokio.

2. O. Loew. *Centralblatt für Bakteriologie u. Parasitenk.*, II, t. VI, p. 108 à 112, 1889. Washington.

3. J. Behrens. Die oxydierende Bestandtheile und die Fermentation des deutschen Tabak. Sur les éléments oxydants (oxydases et peroxydases) et la fermentation du tabac allemand. *Centr. bl. Bakter. u. Parasitenk.*, t. II, vol. VII, p. 1 à 12.

4. M. W. Beijerinck. Sur la présence de glucosides et enzymes (oxydases) dans les racines de quelques plantes du genre spirée. *Centr. bl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk.*, t. II, vol. V, p. 425 à 429.

5. Lecomte. Sur la formation du parfum de la vanille. *Ac. Sc.*, t. CXXXIII, p. 745.

Enfin, l'auteur a constaté que le liquide, extrait des tiges, est capable d'absorber de l'oxygène.

MM. Lecomte et Bertrand ont trouvé du manganèse dans les cendres. C'est une substance particulière, qui sous l'influence de l'oxydase, se transforme en vanilline.

En 1898, M. Bréaudat¹ montra que les plantes qui produisent de l'indigo, contiennent une diastase hydratante et une oxydase. Cette oxydase aurait, d'ailleurs, pour rôle de transformer, à la faveur d'un alcali, l'indigo blanc en indigo bleu.

Ainsi M. Bréaudat a trouvé une diastase hydratante et une oxydase dans l'*isatis alpina*², et a démontré que la diastase oxydante exige, pour agir, la présence, soit d'une base alcaline ou alcalino-terreuse, soit de son carbonate alcalin soluble ou insoluble³. Cependant M. C. Bergtheil⁴ n'a pu mettre en évidence l'existence d'une oxydase dans les macérations d'indigotier.

M. le professeur Bourquelot a démontré, en 1897, la présence de ferments oxydants dans quelques substances médicamenteuses, en particulier dans les gommes arabique et du Sénégal, les gommes dures de Kartoum, la gomme de gésireh, de myrrhe, etc⁵. En Allemagne, M. G. Heut⁶ a signalé la présence d'une substance excitatrice d'oxygène dans les mucines. Enfin M. Th. Bondouy⁷ montra la présence d'une oxydase dans le gui.

Oxydation du bolétol. — L'oxydation du bolétol a fait l'objet des expériences de M. G. Bertrand.

1. Bréaudat. Sur le mode de formation de l'indigo, fonctions diastasiques des plantes indigofères. *Soc. Biol.*, t. L. p. 1031, 12 novembre 1898.

2. Bréaudat. Sur le mode de formation de l'indigo dans les propriétés d'extraction industrielle. Fonctions diastasiques des plantes indigofères *J. Ph. et Ch.*, 1898, VIII, p. 556 et *Ac. Sc.*, 14 novembre 1898.

3. Bréaudat. Nouvelles recherches sur les fonctions diastasiques des plantes indigofères. *J. Ph. et Ch.*, 1899, X, 188, *Ac. Sc.*, p. 1478, t. CXXVIII, 12 juin 1899.

4. Bergtheil. The fermentation of the indigo plant (Fermentation de l'indigotier. *J. of the Chem. Soc.*, juin 1904, p. 870 à 892.

5. Bourquelot. Présence de ferments oxydants dans quelques substances médicamenteuses. *Soc. Biol.*, 1897, II, p. 25.

6. G. Heut. Ein Sauerstoffreger in Mucinsubstanzen. *Forsch. Ber. über Lebensmittel und ihre Bez. Z. Hyg. etc.*, t. III, p. 446.

7. Th. Bondouy. De l'oxydase du gui. *Bull. Sc. pharmacol.* Février 1905.

Certains champignons, appelés faux cèpes ou faux bolets, ont, d'après Bertrand ¹, la propriété de bleuir, spontanément à l'air, lorsqu'on les sectionne ou qu'on les écrase. Cette coloration spontanée n'avait point échappé à Schœnbein ² qui, déjà en 1856, l'avait signalé. Ce savant l'attribue à la présence d'une substance ozonisante capable d'oxyder un principe résineux incolore contenu dans le champignon. MM. Bertrand et Bourquelot ³ ont démontré que l'oxydation est due à la présence de laccase. M. Bertrand a isolé le chromogène et il l'a appelé Bolétol. Phipson avait déjà étudié ce chromogène et l'avait identifié à l'aniline ⁴; mais Ludwig ⁵, reprenant les expériences de Phipson, ne trouva pas d'aniline. Ludwig et Gonnermann ⁶ ont, du reste, démontré la fausseté de l'hypothèse de Phipson.

Les expériences de Bertrand étaient difficiles à conduire, le chromogène n'existant dans les champignons qu'en faible quantité. Si l'on traite, dit-il ⁷, le bolétol par la laccase ancienne on obtient une belle coloration bleue, à la condition d'y ajouter une quantité assez notable de laccase; par contre, il suffit d'ajouter des traces de laccase fraîche, pour avoir une coloration qui n'est cependant jamais d'un bleu franc; elle est verte, et quelquefois rougeâtre. On est ainsi conduit à supposer, qu'une substance particulière, accompagnant le bolétol, la laccase, intervient aussi dans la production du phénomène, et, tout naturellement, il vient à l'esprit que cette substance pourrait bien être le manganèse.

1. Bertrand. Sur le bleuissement de certains champignons du genre boletus. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, t. XVI, p. 179 et *Ac. Sc.*, t. CXXXIV, p. 425.

2. Schœnbein. *Philosophical magazine*, t. XI, 4^e série, p. 137, 1856.

3. Bertrand et Bourquelot. *Soc. Biol.*, t. II, p. 579, 1895.

4. Phipson. Sur le bleuissement des bolets. Bruxelles. *J. de méd.*, 1860, et *Ac. Sc.*, 1860. Sur la présence de l'aniline dans certains champignons, et on the oxydation blue of the *Boletus cyanescens*. Sur le bleu d'oxydation du *Boletus Cyanescens* *Boletus luridus* et produits similaires dérivés du phénol. *The chemical New.*, vol. XXV, n^o 657, p. 301, 1872.

5. Ludwig. *J. of the Chemical Society*, London, mai 1872, p. 424.

6. Ludwig et Gonnermann. *Arch. der. Pharm.*, 2^e série, t. CXLIX, p. 107 à 117, 1872.

7. G. Bertrand. Préparation du bolétol. *Ac. Sc.*, CXXXIV, p. 124.

L'expérience prouve la vérité de la première partie de la déduction, mais la nouvelle substance n'est pas du manganèse; c'est un métal à peu près quelconque, alcalino-terreux, magnésien, ou même alcalin.

Il suit de là que, pour obtenir, à coup sûr, une belle coloration bleue, il faut prendre une solution aqueuse d'un bolétate. celui par exemple de potassium.

Le bleuissement des bolets exige, d'après Bertrand ¹, le concours de six facteurs différents : l'oxygène et le bolétol, le manganèse et la laccase, l'eau d'hydrolyse et enfin un métal alcalin, magnésien ou alcalino-terreux.

« C'est un exemple remarquable conclut M. Bertrand, de la complication que peuvent parfois présenter les réactions diastatiques, et, d'une façon générale, les phénomènes biochimiques... »

Travaux de M. Hahn. — Nous terminons l'étude des oxydases végétales par une très intéressante étude de M. Hahn ².

Cet auteur avait remarqué que les têtes d'*Arum maculatum* (plante de la famille des aroïdées ³), peuvent présenter un échauffement spontané, qui peut dépasser de 15° la température ambiante.

L'échauffement spontané des plantes est généralement attribué à une respiration énergétique. Pour expliquer les processus de respiration et de production de chaleur, M. Hahn s'est inspiré des expériences que fit Büchner ⁴, sur le suc pressé de levure. On sait que ce dernier auteur a démontré, en 1897,

1. G. Bertrand. Sur le bleuissement de certains champignons. *Ac. Sc.*, t. CXXXIII, p. 1233, 23 décembre 1901, *Ann. Inst. Pasteur*, XVI, p. 179 à 184.

2. Hahn. Chemische Vorgänge (Oxydase) in zellfreien Gewebsaft von *Arum maculatum*. Processus chimiques (oxydase) dans le suc, exempt de cellules, du tissu de l'*Arum maculatum*. *Ber. D. D.* t. XXXIII, p. 3555 à 3560.

3. Ces plantes sont nombreuses dans les régions chaudes, mais n'ont qu'un représentant dans notre flore.

4. Büchner. Alkoolische Gährung ohne hefezellen. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, XXX, p. 117.

— Ueber Zellenfreie Gährung. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, XXX, p. 1110, 2668.

— et Rapp. *Ber.*, XXXI, 1898, p. 209, 1084, 1090, 1531.

l'existence, dans les cellules de levure, d'un enzyme (zymase) provoquant la fermentation alcoolique. Büchner soumettait la levure à une pression énergique, et obtenait ainsi un liquide très actif, *provoquant la fermentation alcoolique en l'absence de toute cellule*.

M. Hahn a renouvelé, pour l'*Arum maculatum*, l'opération que Büchner avait faite pour la levure. Il réussit à extraire, par pression, un suc exempt de cellules et put démontrer, dans ce suc, la présence d'un enzyme diastasique et d'un enzyme protéolytique. Mais le suc obtenu par pression, présentait également à *un haut degré la propriété de décomposer le sucre*. D'après M. Hahn, l'agent actif de la décomposition du sucre serait une oxydase. La destruction du sucre marche, en effet, de pair avec une importante perte de poids, et un dégagement sensible d'acide carbonique. Cependant la perte de poids ne correspond pas à la quantité de sucre détruit.

L'expérience de Hahn est très intéressante, parce que, comme le fait remarquer le professeur Duclaux ¹, « les zymases sont aux ferments anaérobies ce que sont les oxydases vis-à-vis des ferments aérobies. »

1. Duclaux. Microbiologie, t. II, p. 41.

CHAPITRE V

FERMENTS OXYDANTS CHEZ LES ANIMAUX

La découverte de la laccase présentait un grand intérêt pour les physiologistes. M. G. Bertrand venait, en effet, de découvrir la première diastase oxydante. Il en étudiait la préparation, les propriétés, établissait son existence dans les organes jeunes, ainsi que dans un grand nombre de plantes. Il démontrait ensuite, qu'il devait y avoir pluralité de ferments oxydants, découvrait la tyrosinase et donnait le nom générique d'*oxydases* à cette nouvelle classe de ferments. Mais ce qu'il y avait de plus important dans les travaux de Bertrand, c'était la démonstration qu'il faisait du pouvoir respiratoire des sels de manganèse. Il arrivait, en effet, à faire respirer artificiellement de l'hydroquinone. Les physiologistes devaient, dès lors, penser que les phénomènes de respiration, chez l'animal, avaient pour causes des réactions analogues et ils devaient chercher à isoler, chez lui, des ferments oxydants.

Rappelons, très brièvement, les quelques hypothèses qui furent émises au sujet des oxydations organiques.

Comme nous l'avons fait remarquer au début de ce travail, l'oxygène n'attaque pas, à froid, les diverses substances apportées par les aliments : il faut donc qu'il soit rendu actif. L'hypothèse de Schönbein, d'après laquelle il serait à l'état d'ozone, doit être abandonnée, comme l'ont démontré Bunge et d'autres auteurs. On a cru également et longtemps soutenu que l'oxygène, fixé sur l'oxyhémoglobine, devait être considéré comme étant dans une sorte « d'état actif » ; mais des expériences plus probantes prouvèrent que c'est dans les tissus, bien plus que dans le sang, que s'effectuent les oxydations.

On pensa alors à la présence dans le sang et les tissus, de substances réductrices qui, s'emparant de l'un des atomes de la molécule d'oxygène, mettrait l'autre en liberté, et produirait ainsi de l'oxygène naissant, dont les propriétés oxydantes sont plus énergiques encore que celles de l'ozone. Cet oxygène naissant serait, dès lors, capable d'oxyder des substances qui sont inattaquables par l'oxygène ordinaire. Hoppe Seyler¹, en particulier, s'est fait le défenseur de cette théorie. Entre autres substances réductrices, il y aurait de l'hydrogène mis en liberté dans les tissus du corps animal, tout comme en présence de certains organismes unicellulaires de putréfaction. C'est cet hydrogène qui scinderait la molécule d'oxygène.

Des substances réductrices existent en effet dans les tissus ; elles ont fait l'objet des travaux de M. Abelous² et de MM. Bohr et Enriquez³.

Ces faits nous mènent aux théories de Traübe, sur les « Sauerstoffübertrager » et « Sauerstofferreger » que nous avons exposées, et aux expériences de Schmiedeberg et Jacquet qui démontrent que l'oxydation est due à un ferment soluble.

Nous allons reprendre ces expériences en étudiant les oxydases chez les vertébrés, les mammifères et l'homme, à l'état physiologique. Puis nous verrons très rapidement les oxydases chez les invertébrés.

Mais cette étude, abstraction faite de son intérêt physiologique immédiat, doit être poursuivie également dans un certain nombre d'états pathologiques et plus particulièrement dans ceux que le professeur Ch. Bouchard a groupés sous le nom de maladies par ralentissement de la nutrition. « Malheureusement, disent MM. Enriquez et Sicard, s'il est permis d'entrevoir le rôle important joué par les oxydases à la fois dans les phénomènes biologiques de la vie normale et dans

1. Hoppe Seyler. *Z. f. Physiol., Ch.*, t. II, p. 22, 1878, et t. X, p. 35, 1886.

2. Abelous. Dosage des matières extractives réductrices dans les organes. *Arch. Physiol.*, 1897, p. 1.

3. Bohr et Enriquez. Recherches sur le lieu de consommation de l'oxygène et de la formation d'acide carbonique dans l'organisme. *Arch. Physiol.*, 1897, p. 459.

les modifications des mêmes phénomènes qui constituent « toute la maladie » suivant l'expression de Claude Bernard, il faut avouer, qu'à l'heure actuelle, les notions précises sur ce sujet sont des plus restreintes. »

Les difficultés que rencontre l'étude des oxydases chez les animaux sont multiples et variées. On peut, avec MM. Enriquez et Sicard, les ranger sous trois rubriques différentes :

1° Existence dans le sang, les humeurs et les tissus, de corps réducteurs, pouvant masquer ou empêcher la présence des oxydases ;

2° Confusion possible des oxydases, substances diastasiques, avec un certain nombre de corps oxydants ; fragilité des réactifs ;

3° Enfin contradictions fréquentes entre les auteurs.

1. OXYDASES CHEZ LES MAMMIFÈRES. — *Recherches sur les oxydations organiques.* — En 1874, Schützenberger¹ fit des expériences sur les combustions intraorganiques ; mais c'est Schmiedeberg qui, le premier, étudia l'oxydation de l'aldéhyde salicylique et de l'alcool benzylique, sous l'influence du sang et des tissus. Nous avons déjà exposé ses travaux, et nous n'y reviendrons pas.

Jacquet (de Strasbourg)^{2 3} reprit les expériences de Schmiedeberg, et arriva à des résultats semblables à ceux du savant allemand : à savoir que les deux corps employés dans l'expérience, ne sont que peu oxydés, ou même pas oxydés, par le sang seul, artérialisé pendant dix-sept à quarante-huit heures de 16 à 30°, tandis qu'il se produit de notables quantités d'acide salicylique, lorsque le sang circule à travers un organe, par exemple le poumon.

1. Schützenberger. Expériences concernant les combustions au sein de l'organisme animal. *Ac. Sc.*, t. CXXVIII, 1874.

2. Jacquet. Recherches sur les oxydations organiques dans les tissus. *Mémoire Soc. Biol.*, 12 mars 1892, p. 55 ; les oxydations organiques dans les tissus. *Soc. Biol.*, 9, t. IV, p. 65.

3. Jacquet. Sur les conditions des actes d'oxydation dans les tissus. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.*, t. XXIX, p. 386 à 396, et O. Nasse. Oxydationen in Protoplasma.

Exposons brièvement les recherches de Jacquet¹.

Le but de ses expériences est, nous le savons, d'étudier les conditions, qui président aux oxydations dans les tissus. La méthode à laquelle on doit donner la préférence est celle de la circulation artificielle à travers des organes isolés, procédé qui avait été couronné de succès, dans les recherches de Schmiedeberg et de Bunge. Le meilleur organe à employer est le poumon, placé à 35 degrés. On obtient une oxydation très marquée de l'aldéhyde salicylique, ou de l'alcool benzylique. Au contraire, le contact du sang seul, n'a qu'un effet oxydant à peine appréciable.

Mais quel est le rôle joué par l'oxygène du sang, dans l'oxydation qui se fait, lors de la circulation artificielle à travers un organe? Pour résoudre cette question, Jacquet introduit dans le poumon la substance oxydable, dissoute dans un liquide indifférent, et fait agir directement l'air atmosphérique, au moyen de la respiration artificielle. Il constate ainsi, que l'*oxygène atmosphérique oxyde avec la même puissance que l'oxygène du sang.*

De plus, la *vie des éléments anatomiques* est sans rapport avec la faculté oxydante, car cette dernière persiste après la mort. Jacquet a, en effet, prouvé que l'oxydation de l'alcool benzylique et de l'aldéhyde salicylique peut être produite par des organes préalablement soumis à l'action d'agents toxiques très puissants (le chlorhydrate de quinine et l'acide phénique), et même par des organes congelés.

Bien plus, la *configuration histologique* des organes n'a aucun rapport avec leur puissance oxydante; cette dernière persiste après la mise en bouillie de l'organe. Nous avons donc très probablement affaire à l'intervention d'une substance chimique. Certes, on pourrait objecter que l'organe, réduit en poudre, peut agir comme condenseur d'oxygène, à la manière de la mousse de platine et de la poudre de charbon de bois. Il n'en est rien : l'extrait aqueux de l'organe est capable d'oxyder. Or

1. Jacquet. Le mécanisme des oxydations dans l'organisme. *Rev. générale de Chimie et de Thérapeutique*, t. XII, 1896.

l'ébullition détruit cette propriété oxydante; donc l'extrait contient un ferment soluble renfermé dans les tissus. Ce ferment est soluble dans l'eau, précipité par l'alcool et détruit par la chaleur. On peut en conclure que cette substance « joue, dans les oxydations organiques, le même rôle que la chaleur dans les combustions ordinaires. »

Ajoutons qu'en 1894, M. W. Spitzer¹ (de Berlin) a démontré que le ferment de Jacquet, qui transforme l'aldéhyde salicylique en acide salicylique, a également le pouvoir d'oxyder le glucose (ou sucre de raisin).

Les recherches de Jacquet, ont eu un résultat positif celui d'avoir ramené, jusqu'à un certain point, les oxydations de l'organisme, dans les limites d'un problème de chimie. Il les a débarrassés du caractère mystérieux, inhérent à tout procédé, pour l'explication duquel on n'a pas d'autre ressource que la force vitale.

Mais l'idée de Jacquet n'était pas nouvelle. Déjà, en 1876, Claude Bernard avait envisagé la possibilité de ce phénomène. « La respiration des tissus, disait l'illustre physiologiste, n'est pas une combustion directe; ce n'est pas une fixation directe d'oxygène sur les matériaux du sang ou de la substance azotée des tissus. Nous devons admettre, au contraire, que cette combustion fonctionnelle est une oxydation indirecte, accomplie par des agents chimiques de la nature des ferments². »

L'étude du pouvoir oxydant fit également l'objet des travaux de Sachs³, de Pflüger et Schmidt⁴, d'Estor et Saint-Pierre⁵. Ces auteurs ont affirmé et nié, tour à tour, que le sang fût capable de provoquer des combustions.

1. Spitzer. *Berliner Klin. Wochenschrift.*, 1894, n° 42.

2. Cl. Bernard. *Cours de Physiol. gén.*, au Muséum d'histoire naturelle. *Revue Scientifique*, juin 1876, p. 584.

3. Sachs. Ein Betrag für Frage über den Ort der Kohlensäurebildung im Organismus.

4. Schmidt. Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismus. *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, t. X, 1875.

5. Saint-Pierre. Nouvelles expériences sur les combustions respiratoires. *Ac. Sc.*, CXXVI, 1873.

Recherches de Salkowsky. — Salkowsky¹ fit des expériences analogues à celles de Schmiedeberg et de Jacquet. Il les commença en 1882, et il arriva à des conclusions un peu différentes de celles de ces deux auteurs.

Il fit un certain nombre de ses expériences en collaboration avec Jamagiwa².

Pour Salkowsky, le sang lui-même, pulvérisé à la température de 40 à 42°, a la propriété d'oxyder l'aldéhyde salicylique, et de le transformer en acide salicylique. Les globules et l'hémoglobine jouent, d'après lui, un rôle important dans ce phénomène d'oxydation.

Ces conclusions, on le voit, sont contraires à celles de Jacquet. « Parmi les conclusions de Jacquet, dit Salkowsky, il en est une qui m'oblige à le contredire ». Jacquet dit que le sang seul est incapable de mener à bien l'oxydation de l'alcool benzylique et de l'aldéhyde salicylique, cela serait exact si Jacquet avait ajouté « dans les conditions de l'expérience que j'avais choisies ». En effet, des essais faits par Jacquet en 1882, il résulte, que dans certaines conditions expérimentales, nettement déterminées, on peut oxyder différentes substances avec le sang tout seul, notamment des quantités considérables d'acide salicylique. Or, c'est précisément le corps que Schmiedeberg et Jacquet avaient choisi pour leurs expériences. Au contraire, d'autres substances, telles que l'acide hydrocinnamique, que l'organisme oxyde avec facilité, sont réfractaires à l'oxydation par le sang. Le benzol n'est oxydé qu'en faible quantité. Pour cette expérience il faut, d'après Salkowsky,

1. Salkowsky. Processus d'oxydation produits par le sang. *Z. f. Physiol. Chem.*, t. VII, p. 115 (1882). Fermentative Prozesse in den Geweben. *Arch. f. Physiol.*, Dubois-Reymond, 1890, 554 à 557. Sur les actes d'oxydations produits par le sang. *Centr. blatt. f. mediz. Wissenschaften*, 1892, n° 30, p. 849 à 851.

2. Salkowsky et Jamagiwa. Ueber das Oxydationsferment der gewebe. *Centr. bl. f. mediz. Wissenschaften.*, n° 32, p. 913, et 29 décembre 1894, n° 52.

Salkowsky, mit Benutzung von Versuchen von Dr Jamagiwa (avec utilisation des recherches de Jamagiwa), Zur Kenntniss der Oxydationsferment der Gewebe. *Arch. f. Pathol. anat. u. Physiol.*, 1897, 147, p. 1 à 23.

3. Jacquet. *Z. f. Physiol. Chem.*, VII, p. 115.

augmenter le plus possible la surface du sang, et faire en sorte que l'oxygène se renouvelle constamment. Dans ce but, Salkowsky *pulvérisa le sang*, et réussit ainsi à oxyder l'aldéhyde salicylique, que l'on y avait ajouté. « La quantité d'acide salicylique obtenue, ajoute Salkowsky, n'a pas été moindre que dans les expériences de Jacquet. Bien que nous n'ayons pas apporté un soin particulier à éviter les pertes au cours de l'expérience, nous avons obtenu 0,167 d'acide salicylique aux dépens de l'aldéhyde. »

Des expériences de contrôle ont démontré que l'on ne peut se passer de sang, pour mener à bien l'oxydation de l'aldéhyde. Enfin Salkowsky termine en disant : « Si l'on voulait appliquer au cas présent les conclusions de Jacquet, il faudrait supposer que le sang contient, lui aussi, (c'est-à-dire aussi bien que les tissus) le ferment qui produit l'oxydation. Mais le sang le contient en quantité si faible, que son action ne se manifeste d'une manière appréciable, que lorsqu'il y a augmentation simultanée de toutes les conditions qui favorisent l'oxydation. » Donc la plus grande partie du ferment oxydant est contenue dans les tissus.

D'après Raüdnitz¹ le sang exercerait, de même que le lait, une action catalytique sur l'eau oxygénée. Cette action a d'abord été attribuée à l'hémoglobine, et en dernier lieu aux stromas des globules. Elle est due, pour Raüdnitz, au fait que l'hémoglobine exerce réellement une action catalytique. Cet effet n'est pas dû à une peroxydase, mais il est propre à la combinaison ferrugineuse elle-même.

Certains auteurs, comme Siefert, puis Schultz², ont montré qu'on peut déceler des traces de sang, à l'aide de la coloration bleue qui se produit avec le gaïac, additionné d'eau oxygénée.

1. Raüdnitz. Contribution à l'étude des ferments oxydants et des superoxydases. *Z. Biol.*, t. XLII, Jubelband, p. 91 à 107, 1901.

2. Albert Schultz. Ueber die Verwendbarkeit den von Siefert angegeben Modifikation der Guajakwasserstoffsuperoxydreaktion zum Nachweis der Blutspuren. Sur l'utilité pratique de la modification indiquée par Siefert, de la réaction gaïac et eau oxygénée pour déceler les traces de sang. *Viertel Jahrschr. f. Gerichte mediz.*, t. XXII, p. 104 à 108.

En 1893 et 1894, Salkowsky¹ reprit, en collaboration avec Jamagiwa (de Tokio), au laboratoire de chimie de l'Institut pathologique de Berlin, un grand nombre d'expériences sur le ferment oxydant des tissus. Les travaux du savant allemand devaient répondre à un double but : d'abord vérifier les données de Jacquet, ensuite démontrer l'abondance du ferment dans la nature.

Pour la recherche du ferment, Salkowsky employait l'aldéhyde salicylique ; il obtenait, par oxydation, de l'acide salicylique, dont il démontrait la présence au moyen de chlorure de fer. Salkowsky avait opéré, tantôt avec de la bouillie d'organes et une solution physiologique de chlorure de sodium, tantôt avec des extraits filtrés d'organes. Dans les deux cas les résultats ont été identiques. Le chimiste allemand put ainsi démontrer que « chaque tissu contient une quantité de ferment oxydant, qui varie pour chacun d'eux, dans d'extraordinaires proportions ». Il reconnut que c'est dans la rate que se trouve la plus grande quantité de ferment. Il y en a presque autant dans le foie ; viennent ensuite les reins, le pancréas, la chair musculaire. La quantité que contient la rate étant prise comme unité, le rein n'en possède que $1/20$ à $1/10$, le pancréas $1/100$ à $1/20$, le muscle $1/100$ et quelquefois seulement des traces.

En employant des substances oxydables autres que l'aldéhyde salicylique, on obtiendrait, d'après Salkowsky, des résultats très différents ; il y aurait, de plus, des variations individuelles dans la quantité des ferments oxydants. Cette quantité pourrait, dit-il, participer à ce qu'on est convenu d'appeler les dispositions individuelles. Le chimiste allemand pense même, qu'on pourrait employer en thérapeutique les ferments oxydants des animaux.

Ces idées ont été reprises par le professeur Schär², élève de Schœnbein. Cet auteur démontra que les recherches ulté-

1. Salkowski (de Berlin) et Jamagiwa (de Tokio). Sur les ferments oxydants des tissus. *Centralblatt. f. mediz. Wissenschaft.*, 29 décembre 1894, n° 52.

2. Schaer. Die neue Entwicklung der Schoenbeins' Untersuchungen über Oxydationsfermente. *Z. Biol.*, t. XXXVII, p. 320 à 344.

rieures de Pflüger, Hoppe Seyler, Traube, Jacquet, Schmiedeberg, Salkowsky, Pohl, Ehrlich, Abelous et Biarnès, Röhman et Spitzer, de Pfeiffer, Bertrand, etc., n'ont fait que justifier les idées de Schœnbein.

En 1896, M. Binz¹ démontra que les sucs d'organes sont capables d'oxyder l'acide arsénieux qu'ils transforment en acide arsénique.

MM. Abelous et Biarnès, reprirent, comme l'avait fait Salkowsky, les expériences de Jacquet. Ils recherchèrent le pouvoir oxydant du sang, vis-à-vis de l'aldéhyde, salicylique, et ensuite appliquèrent le même réactif à la recherche des ferments oxydants, dans les extraits aqueux de divers tissus.

MM. Abelous et Biarnès² emploient, de même que leurs prédécesseurs Schmiedeberg, Jacquet, Salkowsky, l'aldéhyde salicylique comme matière oxydable. En effet, cette substance ne s'oxyde pas à l'air, et l'acide salicylique formé est facilement dosable.

Le sang seul peut-il oxyder l'aldéhyde salicylique? Non, pour Schmiedeberg qui considère le pouvoir oxydant du sang comme à peu près nul³. Oui, pour Salkowsky, à la condition qu'on le pulvérise. La question était donc controversée. Pour la résoudre, MM. Abelous et Biarnès ont fait trois séries de recherches.

1° Ils prirent 1 kilogramme de sang de veau défibriné. Ils y ajoutèrent de l'aldéhyde salicylique, et agitèrent trente-six heures, en faisant traverser par un courant d'air à 12°. Ils recherchèrent ensuite l'acide salicylique, qu'ils ne trouvèrent pas en quantité appréciable. Ils obtinrent également un résultat négatif, en remplaçant, dans leur expérience, le sang de veau par celui d'autres animaux tels que bœuf, cheval, chien, etc. ;

2° Les auteurs prirent 1 kilogramme de sang de veau défi-

1. Binz. Die Oxydation der Arsenigen Saure durch Organsäfte. L'oxydation de l'acide arsénieux par le suc d'organes. *Arch. Exper. Pathol. u. Pharmacol.*, t. XXXVI, p. 275 à 284.

2. Abelous et Biarnès. Pouvoir oxydant du sang. *Soc. Biol.*, 1894, t. XLVI, p. 536, et *Arch. Physiol.*, juillet 1894, p. 591 à 595.

3. *Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1876, VI, 233 et 1881, XIV, 288 à 379.

briné et, comme précédemment, ils l'additionnèrent de 2 centimètres cubes d'aldéhyde salicylique. Ils pulvérisèrent le mélange à travers un tube de Spray, pendant deux heures, comme l'avait fait, avant eux, Salkowsky. Ils obtinrent une oxydation manifeste (0^{sr},20 d'acide salicylique) ;

3° A la même quantité de sang de veau défibriné, ils ajoutèrent de l'aldéhyde salicylique, en maintenant à la température de 37°, et firent traverser pendant vingt-quatre heures par un courant d'air. Ils constatèrent une oxydation manifeste (0^{sr},176 d'acide salicylique).

M. Abelous et Biarnès considèrent que ce sont là *des preuves du pouvoir oxydant du sang*. Ce pouvoir oxydant serait plus grand chez les animaux jeunes, et varierait suivant les races. La première constatation est intéressante parce qu'elle concorde avec celle de Bertrand, c'est-à-dire que c'est dans les organes végétaux en voie de développement, que l'on trouve la plus grande quantité de ferment oxydant.

Mais quelles sont les causes de l'oxydation ?

1° Est-ce l'alcalinité du milieu ? Non ; en effet l'aldéhyde salicylique n'est pas oxydable en milieu alcalin, sous la seule influence de l'oxygène libre ;

2° Sont-ce les globules vivants ? Pas davantage ; en effet MM. Abelous et Biarnès¹ ont tué les globules par du fluorure de sodium et ont constaté que l'oxydation se fait de la même manière ;

3° Ce n'est pas enfin l'hémoglobine, comme le croyait Salkowsky. En effet, pour supprimer ce facteur, ils ont employé du sérum frais, et l'oxydation a également suivi son cours².

De plus :

a. Les divers sangs (veau, porc, chien, etc.) ne jouissent pas du même pouvoir oxydant ;

1. MM. Arthus et Hubert ont démontré que le fluorure de sodium supprime la vie des hématites. Ferments solubles et ferments figurés. *Arch. Physiol.*, octobre 1892, p. 655 à 663.

2. Abelous et Biarnès. Sur le pouvoir oxydant du sang et des organes. *Arch. de Physiol.*, t. I, 195 et 199, 1895, et *Soc. Biol.*, t. XLVI, p. 536 et 799, 1864.

3. La température a une action manifeste sur l'intensité des oxydations.

De l'ensemble de ces faits, on peut conclure que l'oxydation est due à un ferment soluble oxydant.

D'ailleurs M. Bordier¹, dans sa thèse inaugurale, nous donne l'exposé de ses travaux sur ce sujet, et arrive aux conclusions suivantes, qui corroborent les recherches de MM. Abelous et Biarnès :

1° Le sang jouit d'un pouvoir oxydant manifeste, marqué surtout dans le sang des animaux jeunes ;

2° Les tissus jouissent de cette propriété oxydante. Cette faculté n'est pas uniformément répartie dans l'organisme ; elle paraît se localiser, de préférence, dans certains organes, tels que le poumon, le foie, la rate ;

3° Le pouvoir oxydant des organes est indépendant de la vitalité des éléments anatomiques ;

4° Il varie suivant certaines influences : ainsi, il est plus considérable chez l'animal jeune, que chez l'adulte ;

5° La température favorise l'activité oxydante, qui atteint son maximum vers 60° et est nulle à 100° ;

6° Pendant que se produit l'oxydation, il y a absorption d'oxygène, et dégagement d'acide carbonique.

Ce dégagement, MM. Abelous et Biarnès le démontrent par un procédé spécial² : 1° ils broient 1 kilogramme de foie de cheval, y ajoutent 500 centimètres cubes d'eau chloroformée, laissent le tout à l'étuve vingt-quatre heures. Puis ils filtrent, et expriment le résidu à la presse. Ces opérations donnent un liquide noirâtre, qu'on évapore dans le vide, jusqu'à ce qu'il ne reste plus que 150 centimètres cubes. Alors ils le précipitent par 5 volumes d'alcool, et obtiennent ainsi une poudre, qu'ils dissolvent dans 100 centimètres cubes d'eau. Ils ajoutent 2 centimètres cubes d'aldéhyde salicylique, et obtiennent pour

1. Bordier. Recherches expérimentales sur le mécanisme des oxydations de l'organisme. Thèse Toulouse, 1896, p. 93.

2. Abelous et Biarnès. Nouvelles expériences sur les oxydations organiques. Soc. Biol., 96, t. XLVIII, p. 94.

200 centimètres cubes d'air 8^{cm^3} ,₁₂ d'oxygène absorbé et 6^{cm^3} ,₄₈ de gaz carbonique produit.

2° Ils traitent la pulpe de la même manière ; en prélèvent 300 grammes, et y ajoutent 6 grammes de fluorure de sodium et 2 centimètres cubes d'aldéhyde salicylique. Au bout de dix-huit heures, ils obtiennent, pour 200 centimètres cubes d'air, 11 centimètres cubes d'oxygène consommé et 7^{cm^3} ,₆₅ de gaz carbonique produit.

Il se forme donc du gaz carbonique, en même temps que de l'acide salicylique, qu'on emploie un extrait aqueux fluoré ou une solution d'extrait de foie. Pour obtenir un dégagement de gaz carbonique marqué, il ne faut pas mettre les extraits en contact avec une excessive quantité d'air¹.

En 1895, Röhmman et Spitzer² injectèrent dans une veine un mélange de paraphénylènediamine et de naphthol, et constatèrent la formation d'indophénol. Mais M. Portier³ a reconnu que ce mélange, en milieu alcalin, et à la température de 37 à 40°, se transforme, spontanément et en peu de temps. Il pense donc que l'expérience de MM. Röhmman et Spitzer est sans valeur. Le pouvoir oxydant du sang serait sans doute beaucoup plus marqué sans la *présence de substances réductrices*⁴. C'est également l'opinion d'Adolf Jolles⁵, qui trouve dans le sang des ferments oxydants et réducteurs.

MM. Abelous et Biarnès ne se sont pas contentés d'étudier le pouvoir oxydant du sang, ils ont également fait des recherches sur le *pouvoir oxydant des divers organes*. Ils ont mesuré le pouvoir oxydant des tissus et des organes d'une espèce animale ; pour cela ils ont déterminé la quantité d'acide salicylique, que peut fournir, en un même espace de temps, et

1. Abelous et Biarnès. *Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 94.

2. Röhmman et Spitzer. Ueber Oxydationswirkungen thierischer Gewebe. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXVIII, p. 567, 1895.

3. P. Portier. Thèse Paris, 1897, p. 63.

4. L'existence de substances réductrices du sang a été étudiée par un certain nombre d'auteurs, notamment par A. Jacobsen. (Sur une substance réductrice du sang. *Central. bl. f. Physiol.*, 1892, p. 368 à 370).

5. Adolf Jolles. *Münchener Mediz. Woch. T.* LI, p. 2083 (1904).

dans les mêmes conditions, un poids donné de tel ou tel organe.

Dans ce but, ils prennent 100 grammes d'organes broyés et mis en suspension dans un litre de solution renfermant :

NaCl.	7 grammes
CO ³ Na ²	3 —

Ils y ajoutent 2 centimètres cubes d'aldéhyde salicylique, et placent le tout à l'étuve, à 38°. L'addition de fluorure à 1 p. 100 ne saurait gêner en rien l'action oxydante. Par contre, cette dernière est détruite instantanément à l'ébullition. Ce procédé permet de comparer exactement, au point de vue de leur pouvoir oxydant, les organes d'un même animal ou ceux d'espèces différentes. MM. Abelous et Biarnès¹ en concluent que le pouvoir oxydant n'est pas répandu uniformément dans l'organisme, mais qu'il varie suivant les organes, et se spécialise, pour ainsi dire, dans certains d'entre eux.

En même temps que ceux de MM. Abelous et Biarnès, d'importants travaux, sur les oxydations de l'organisme, se poursuivaient à l'étranger. M. A. Medwedew² expérimentait la force oxydante des tissus vivants, et constatait, lui aussi, que l'on peut, avec les extraits d'organes, mener à bien des phénomènes d'oxydation³.

En Italie, M. L. Giunti⁴, de Milan, étudiait l'oxydation de l'acide oxalique, dans l'organisme des mammifères et des

1. Abelous et Biarnès. Pouvoir oxydant du sang et des organes. *Soc. Biol.*, 1894, t. XLVI, p. 799. *Arch. Physiol.*, 1895, p. 196 à 199.

2. Abelous et Biarnès. Mécanisme des oxydations organiques. *Arch. physiol.*, 95, I, p. 239 à 244.

3. Medwedew. Ueber Oxydationskraft der Gewebe. *Pflügers Archiv.*, t. LXV, p. 249 à 277.

— Ueber Oxydationenleistungen des thierischer Gewebe (1^{re} communication). *Pflügers Arch.*, t. LXXIV, p. 193 à 224.

— 2^e communication. *Pflügers Arch.*, t. LXXXI, p. 540 à 583.

— Sur les oxydations produites par les extraits d'organes. *J. of Physiol.*, t. XXIII, Suppl. 48.

— Pouvoir oxydant des tissus. *Arch. f. Gesamte Physiol.*, 1901, LXXX, VI, p. 540 à 573.

4. L. Giunti. Oxydabilité de l'acide oxalique dans l'organisme des mammi-

oiseaux. Il administrait, à l'homme ou au chien, de l'acide oxalique ou de l'oxalate de sodium, soit par la bouche, soit par voie sous-cutanée; et il constatait que l'acide oxalique est oxydé, presque en totalité, dans l'organisme des mammifères. Les mêmes expériences, renouvelées dans les mêmes conditions sur le poulet, montrèrent à Giunti que l'oxydation de l'acide oxalique ne s'effectue pas dans l'organisme de l'oiseau. Les résultats acquis par le chimiste italien sont d'ailleurs différents de ceux que Pohl¹ avait obtenus.

M. K. Klingenberg² démontrait également que des substances aromatiques peuvent s'oxyder, en traversant l'organisme animal. Les phénomènes d'oxydation dans l'organisme furent également étudiés par O. Nasse³, Pfeffer⁴. Citons encore un travail de MM. Nencki et Giacosa^{5,6}, sur les oxydations de l'organisme, de Pflüger⁷, de A. Pugliese⁸, de O. Sück⁹, et de M. Emile Bordier (de Toulouse) sur les oxydations organiques¹⁰.

fères et des oiseaux. *Annal. de chimica et Farmacologia.*, Milano, t. XXVI, p. 433 à 442.

1. Pohl. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, t. XXII, p. 413.

2. K. Klingenberg. Étude sur l'oxydation des substances aromatiques dans l'organisme animal. Ing. Diss. Rostok, 1891. *Institut f. Pharmacol. und physiol. Chemie. Centr. bl. f. Physiol.*, t. V, p. 164.

3. O. Nasse. Physiologische oxydation. *Naturforsch. Gesell. zu Rostock.*, 31, mars 1891.

4. Pfeffer. Processus d'oxydation dans les cellules vivantes. *Biederm. central. bl.*, 90, 247, et *Ber. D. Bot. Ges.*, t. VII, p. 82 à 89.

5. Nencki et P. Giacosa. Ueber die oxydation in Thierische. *Körper Z. Physiol. Ch.*, t. IV, p. 339. Recherches sur l'oxydation physiologique. *J. Prakt. Chem.*, t. XXVI, p. 1.

6. Nencki et P. Giacosa. Sur l'ossidazione del benzolo per mezzo del ozono et sulle ossidazione nell organismo. *Archiv. per le Science mediche. Torino*, 1880, t. IV, p. 333 à 339.

7. Pflüger. Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismus. *Arch. f. Ges. Physiol.*, t. X, 1895.

8. A. Pugliese. Les processus d'oxydation chez les animaux à jeun. *Atti della reale. Acad. dei Fisiocritia in Siena*.

9. O. Sück. Ueber das Schicksal und die topographische Vertheilung einiger, aromatischen Stoffe in thierischen Organismen. *Inaug. Dissert., Saint-Petersbourg*, 1895.

10. Dr. Emile Bordier. Recherches expérimentales sur le mécanisme des oxydations dans l'organisme. Thèse Toulouse, 1896.

Les oxydations organiques ont été étudiées en 1898, en Allemagne, par W. Spitzer¹, et tout récemment en Amérique par Lillie². D'après cet auteur, les phénomènes d'oxydation intracellulaires se font surtout au contact du noyau et du cytoplasma. L'activité oxydante d'une cellule est donc fonction de la surface de contact entre le noyau et la masse cytoplasmique. Lillie a fait des expériences sur les différents tissus de la grenouille, en coupes minces, et à l'aide de la réaction d'Ehrlich; il y a eu formation d'indophénol.

En présence de ces faits, on était en droit de conclure à la présence d'un ferment oxydant. Mais MM. Abelous et Biarnès firent plus; ils tentèrent d'isoler le ferment. Ils démontrèrent³ qu'il était possible, en traitant par des réactifs convenables, les divers tissus préalablement durcis par l'alcool, d'en extraire une substance oxydante active⁴.

Ils avaient pu démontrer, antérieurement, la présence d'un semblable agent d'oxydation chez un animal inférieur, l'écrevisse⁵, et chez le homard. Le foie, les branchies, l'hémolymph des crustacés renferment une substance oxydante, que l'on peut précipiter par l'alcool, et qui est soluble dans l'eau pure, que détruit une température de 160° maintenue quelques secondes, que n'altère nullement, au contraire, une température de 60°. C'est un ferment soluble d'oxydation, présentant des propriétés analogues à celles de la laccase. Il était donc naturel de penser à isoler un pareil ferment chez les mammifères.

Déjà MM. Abelous et Biarnès⁶ avaient fait des tentatives dans

1. Spitzer. Weitere Beobachtungen über die Oxydation thierischer Gewebe. *Pflügers Arch.*, t. LXXI, p. 596 à 603.

2. Lillie. Propriétés oxydantes du noyau cellulaire. *Journal, of Physiol.*, p. 412, 421, 1902.

3. Abelous et Biarnès. *Loc. cit.*

4. Abelous et Biarnès. Mécanisme des oxydations organiques. *Arch. physiol.*, 1895, 1, p. 239 à 244 et sur les ferments solubles oxydants de l'organisme. *Comptes rendus du XII^e Congrès International de médecine*, Moscou, 7 (19), 14 (26), août 1897. Section 2. *Physiol. et Chimie physiol.*, p. 2.

5. Abelous et Biarnès. Oxydases chez l'écrevisse. *Soc. Biol.*, 1897, t. II, p. 173 et 249.

6. J.-E. Abelous et G. Biarnès. Sur la présence d'une oxydase chez les mammifères. *Soc. Biol.*, 20 mars 1897, p. 285.

ce sens. En mars 1897, ils constatèrent que les extraits aqueux d'organes actifs, ou que les organes broyés avec du sable donnent une réaction positive avec le réactif gaïac; et ils conclurent à l'existence, chez le chien, d'un ferment soluble oxydant inégalement réparti. Mais ce ferment est-il le même que celui qui oxyde l'aldéhyde salicylique? Nous verrons la réponse qu'il convient de faire à cette importante question. En mai de la même année, ces auteurs constatèrent que l'oxydase des mammifères est insoluble dans l'eau pure, et qu'elle reste fixée aux particules solides de la macération. Ils en conclurent qu'il s'agit vraisemblablement d'une globuline oxydante¹.

Peu après, MM. Abelous et Biarnès trouvèrent la solution définitive du délicat problème de physiologie qu'ils s'étaient imposé. Ils arrivèrent, en effet, à extraire une substance oxydante active. « Pour mettre en évidence le ferment oxydant des mammifères, disent-ils², il faut soumettre les organes à un lavage prolongé, qui les rend complètement exsangues; alors, avec certains tissus ou organes de chien, de veau, etc. (poumon, rate, fibrine), on peut obtenir directement la réaction d'oxydation de l'acide gaïaconique. »

La proportion de substance oxydante est très *variable*, non seulement suivant les organes et les tissus, mais encore suivant l'espèce, et même l'individu. Cette substance oxydante est insoluble dans l'eau pure, mais soluble dans les solutions salines neutres (AzO^3K à 10 p. 100, NaCl à 10 p. 100, NaI 1 à 3 p. 100, SO^1Na^2 à 10 p. 100). Ces solutions, très étendues d'eau, précipitent. Le précipité est doué de propriétés oxydantes. Ces solutions précipitent également quand on les étend d'eau, et qu'on les fait traverser par un courant de gaz carbonique. Le précipité seul est actif.

« On obtient également un précipité actif en les soumettant à la dialyse. Il en est de même, si on les traite par deux fois leur

1. J.-E. Abelous et Biarnès. Nouvelles expériences sur l'oxydase des mammifères. *Soc. Biol.*, 22 mai 1897, p. 493.

2. Abelous et Biarnès. Sur les ferments oxydants de l'organisme. *XII^e Congrès intern. de médecine*, Moscou, août 1897, section 2, p. 2.

volume d'alcool à 95°. Ces précipités, lavés à l'eau ou à l'alcool au tiers, puis desséchés dans le vide, se présentent sous l'aspect de petites écailles translucides, d'apparence cornée, insolubles dans l'eau pure, solubles dans les solutions salines, présentant en somme *les propriétés des globulines*.

« Pour isoler davantage ces globulines oxydantes, on peut soumettre les organes ou les tissus qui les renferment, à une digestion artificielle par la papaïne, la pancréatine. L'agent oxydant se trouve dans le résidu, réfractaire à l'action des ferments digestifs. Avec la pepsine, en présence d'acide chlorhydrique à 0,5 p. 100 au contraire, la substance oxydante est sinon complètement détruite, du moins très affaiblie sans qu'on puisse attribuer ce résultat à l'acide chlorhydrique.

« Les solutions de ferment oxydant perdent leur activité quand on les soumet à la température de 80 à 100° pendant quelques instants. Par contre une température de 58 à 60°, maintenue même pendant vingt-quatre heures, ne supprime nullement leur activité. »

MM. Abelous et Biarnès en conclurent que le ferment soluble d'oxydation qui existe chez les mammifères est une *globuline oxydante*. L'action de cette oxydase est accompagnée d'une absorption d'oxygène et de dégagement de gaz carbonique. La globuline oxydase est capable d'oxyder le pyrogallol et l'hydroquinone, mais on a des résultats négatifs avec le gaïacol l'aniline, la toluidine, la tyrosine, et le glucose. La solution d'oxydase globuline n'abandonne pas trace de ferment à la dialyse¹.

MM. Abelous et Biarnès avaient donc établi l'existence dans le sang et dans divers organes des mammifères, d'une globuline oxydante² bleuisant le gaïac. Or Jacquet avait trouvé

1. Abelous et Biarnès. Nouvelles expériences sur l'oxydase des mammifères. *Soc. Biol.*, 22-mai 1897, p. 493, et *J. Ph. et Ch.*, 6, 1897, t. V, p. 604.

Abelous et Biarnès. Existence chez les mammifères de globuline possédant les propriétés des ferments oxydants. *Soc. Biol.*, 97, t. II, p. 576.

Abelous et Biarnès. Existence chez les mammifères d'une oxydase globuline. *Arch. Physiol.*, 98, p. 664 à 671.

2. « A la vérité, il existe disent les auteurs, *Arch. Physiol.*, loc. cit., deux glo-

un ferment soluble qui oxyde l'acide salicylique, la salicylase. Peut-on identifier ces deux ferments ?

MM. Abelous et Biarnès déclarent cette identification impossible et ils s'appuient sur les arguments suivants¹ :

1° Les solutions nitratées fluorurées ou chlorurées de globuline oxydase bleussent le gaïac ; elles sont, par contre, incapables d'oxyder l'aldéhyde salicylique ;

2° Les extraits de rate lavés et la fibrine, n'oxydent pas non plus l'aldéhyde salicylique, mais sont capables de bleuir le gaïac ;

3° L'extrait de rate non lavée oxyde l'aldéhyde salicylique ;

4° En mettant à digérer des rates non lavées, avec de la trypsine, on obtient des liqueurs capables d'oxyder l'aldéhyde. Le résidu contient la globuline oxydase, qui est active vis-à-vis du gaïac, mais sans action sur l'aldéhyde ;

5° La digestion artificielle de rate non lavée, avec de la pepsine additionnée d'acide chlorhydrique à 2 p. 100, n'oxyde pas l'aldéhyde ;

6° Enfin on peut précipiter, par l'alcool, de la liqueur de digestion papainique de rate non lavée, une substance qui oxyde l'aldéhyde salicylique.

« Donc, concluent MM. Abelous et Biarnès², il existe chez les

bulines qu'on peut séparer : l'une inactive précipite à 58° l'autre agent oxydant actif précipite au-dessus de 70°. Enfin l'alcool précipite la globuline oxydante de ses solutions. »

1. Abelous et Biarnès. Existence chez les mammifères d'un ferment soluble oxydant l'aldéhyde salicylique. *Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 495.

M. Bourquelot, (*Soc. Biol.*, 29 mai 1897, p. 509, fait remarquer à MM. Abelous et Biarnès qu'en 1882 M. Traube (*Traube Ueber Aktivirung des Sauerstoffs. Ber. D. D. Chem. Ges.*, 15, p. 659, 1882), avait signalé dans les tissus animaux l'existence d'une globuline présentant les propriétés d'un ferment oxydant.

Dans ce mémoire, il est dit que la myosine est un transmetteur d'oxygène, (Sauerstoff überträger) et entre parenthèses Oxydationsferment. Mais les auteurs toulousains doutent qu'il s'agisse de la myosine en tant qu'espèce chimique, en tant que ferment oxydant. Ils revendiquent donc la priorité de leurs conclusions. Nous ne pouvons pas nous étendre sur cet intéressant article auquel il est facile de se reporter, (J.-E. Abelous et Biarnès. A propos des remarques faites par M. Bourquelot à la séance du 19 mai 1897 sur nos dernières communications. *Soc. Biol.*, 12 juin 1897, p. 559.)

2. Abelous et Biarnès. Existence chez les mammifères d'une oxydase globuline. *Arch. physiol.*, 1898, p. 664 à 671.

mammifères, outre la salicylase (Jacquet, Abelous et Biarnès), outre la nucléoprotéide de Röhmann et Spitzer, une *oxydase globuline*. »

Nous avons vu, que tous les organes ne possèdent pas la même puissance d'oxydation. La hiérarchie des organes au point de vue du pouvoir oxydant faite en 1895 par MM. Abelous et Biarnès¹ est la suivante : les muscles, le cerveau, le pancréas sont privés de toute *puissance oxydante* ; puis sont actifs, par ordre croissant : testicule, capsule surrénale, thymus, rein, thyroïde, foie, poumon, rate. Donc, les processus d'oxydation paraissent surtout exister dans les organes glandulaires. C'est ainsi qu'un auteur russe, Slovtzow² a constaté la présence d'une oxydase dans les glandes salivaires.

C'est ainsi également, que Jacoby³ constata que le foie contient un ferment capable d'oxyder l'aldéhyde salicylique. Cette oxydation ne s'obtient qu'en employant une assez grande quantité de foie. Elle se produit aussi bien en présence d'eau distillée, ou d'une solution saturée de chloroforme, qu'en présence d'eau salée. De faibles quantités de chloroforme ou de très faibles quantités d'un alcali ou d'un acide la favorisent. Le chloroforme à haute dose, les alcalis et les acides à dose, même faible (0,3 à 1 p. 100) diminuent l'oxydation, ou même la suppriment. Le ferment n'est pas complètement détruit à une température de 75°. Il l'est à 100°.

Le foie de veau n'agit pas sur l'acide urique, mais celui du chien le transforme, dans une certaine mesure, en allantéine, sous l'action d'un ferment oxydant. Malgré l'opinion de Spitzer, Jacoby pense que ce ferment est distinct du ferment glycolitique. La bouillie de foie oxyde légèrement le pentose et transforme le glycogène en sucre, même à une température de 70°. Il y a donc, dans les organes, divers principes oxydants.

1. J.-E. Abelous et Biarnès. Hiérarchie des organes au point de vue du pouvoir oxydant. *Arch. physiol.*, 1896, t. I, p. 311 à 316.

2. Slovtzow. Oxydase du corps des animaux. Oxydase de la salive. *Ing. Diss., Saint-Petersbourg*, d'après *J. B. T. Ch.*, t. XXIX, 1899, p. 905.

3. Jacoby. Ueber die Oxydationfermente der Leber. *Archiv. f. Pathol. anat. u. physiol.*, CLVII, p. 235 à 281.

D'après Jacoby, les oxydations se font dans l'organisme suivant trois modes différents :

1° Oxydations non fermentatives;

2° Oxydations cellulaires, c'est-à-dire dues à un ferment lié aux cellules;

3° Oxydations dues à des ferments qui passent dans le sérum.

Il est possible, dit Jacoby¹, que des troubles dans certains de ces processus d'oxydation jouent un rôle dans la pathogénie du diabète (ferment glycolytique), de la goutte (ferment transformant l'acide urique, etc.).

On peut du reste, pour extraire les divers ferments solubles qui existent dans les organes, et notamment le rein humain, employer un procédé autre que celui que nous avons décrit; par exemple la technique imaginée en 1903 par MM. Battelli et Barraja².

MM. J. Stocklasa et F. Czerny³ ont cherché, tout récemment à isoler le ferment, qui constitue la cause directe de la respiration anaérobie des cellules, chez les plantes d'organisation élevée et chez les animaux. Il s'agirait d'une oxydase indirecte, dont les travaux de M. Battelli⁴ ont démontré la présence dans les tissus animaux. M. Battelli⁵ a, en effet prouvé que les extraits de tissus animaux sont capables d'oxyder l'acide formique, en présence d'eau oxygénée: en effet, si on ajoute 5 à 20 grammes d'extrait à 100 centimètres cubes d'une solution de formiate de cal-

1. Jacoby. Traduct. Gouget.

2. Battelli et Barraja. Extraction de divers ferments solubles existant dans le rein humain, action des produits diastasiques du rein sur divers médicaments. *Soc. Biol.*, t. LV, 26 juin 1903, p. 820 à 821.

3. Stocklasa et Czerny. Isolierung des die anaerobe Athmung der Zelle der hoherorganisierten Pflanzen und Thiere bewirkendem Enzym. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXVI, p. 622.

4. F. Battelli. Oxydation de l'acide formique par les extraits de tissus animaux en présence de peroxyde d'hydrogène. *Ac. Sc.*, 7 mars 1904, t. CXXXVIII, p. 651.

5. M. Battelli prépare l'extrait en mélangeant la bouillie de foie ou de muscle avec deux volumes d'un mélange composé de trois parties d'alcool et d'une partie d'éther. Il faut brasser quatre à cinq minutes, puis presser fortement. Le résidu est rapidement lavé avec deux volumes d'éther, pressé à nouveau et séché dans le vide.

cium ou de sodium à 2 p. 100, et qu'on fasse passer un courant d'air, on n'observe pas de formation d'acide carbonique. Mais si on verse, de minute en minute, dans le mélange, 1 centimètre cube d'eau oxygénée à 1 p. 100, le courant d'air entraîne une quantité de gaz carbonique, qui peut atteindre 32 centimètres cubes à l'heure. L'expérience a été faite à 38°.

Avec des solutions d'acétate, de lactate, d'oxalate et de glucose les résultats ont été négatifs.

Enfin M. Battelli ajoute que les préparations de tissus sont riches en catalase, mais que la catalase, même en présence d'eau oxygénée, n'oxyde pas l'acide formique. Les tissus doivent leur propriété à une substance qui devient inactive, lorsqu'on les plonge dans l'eau bouillante. Cette substance se rapprocherait ainsi des diastases.

Ferments oxydoréducteurs. — L'existence des ferments oxydants, chez les mammifères, était donc parfaitement établie. Mais en 1903, MM. Abelous et J. Aloy¹ démontrèrent que les extraits d'organes oxydaient mieux l'aldéhyde salicylique dans le vide, qu'en présence de l'air. La présence de l'oxygène libre diminue ou arrête l'oxydation de l'aldéhyde.

Dans le vide, l'oxygène nécessaire à l'oxydation est fourni par les combinaisons oxygénées, que dissocie le ferment oxydant. La dissociation est gênée par les nitrates et les nitrites alcalins. Les agents réducteurs entravent et suppriment l'oxydation.

D'autre part, en 1899, MM. Abelous et Gérard avaient démontré l'existence, dans l'organisme animal, d'un ferment réducteur transformant les nitrates alcalins en nitrites². Mais l'oxygène ainsi enlevé sert à des oxydations concomitantes.

Il semble donc qu'on puisse conclure à l'*identité des deux ferments* oxydant et réducteur. Ils ne constituent vraisemblablement

1. Abelous et Aloy. Influence de diverses conditions sur l'aldéhyde salicylique par les organes et les extraits d'organes, *Ac. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1573 à 1576, 22 juin 1903.

2. Abelous et Gérard. Présence dans l'organisme animal d'un ferment réduisant les nitrates, *Ac. Sc.*, t. CXXIX, p. 56 à 58 et 164.

blement qu'un seul et même ferment : en effet, on note les mêmes influences des substances empêchantes (action d'oxygène, de la température, etc.), qui agissent parallèlement sur les deux ferments ; et la hiérarchie des organes est la même pour les deux enzymes.

C'est donc un *ferment oxydoréducteur*, qui dissocie les combinaisons oxygénées, les réduit, et porte l'oxygène libéré sur les substances oxydables. Ce double rôle indique que ce ferment est un agent des échanges respiratoires élémentaires.

Nous reviendrons sur ces importantes considérations, à propos des ferments réducteurs, et du rôle que jouent en physiologie les ferments oxydoréducteurs.

L'oxydase est-elle liée au leucocyte ?

Mais les idées de MM. Abelous et Biarnès ne sont pas acceptées par tous les auteurs. C'est ainsi que Portier¹ déclare que ni la globuline, ni la fibrine ne sont oxydantes. « La puissance d'oxydation, dit-il, n'est pas proportionnelle à la teneur en fibrine : *Donc la propriété oxydante n'appartient pas à la fibrine.* »

MM. Abelous et Biarnès² objectent qu'ils n'ont point dit : « La fibrine possède les propriétés d'un ferment oxydant » mais « la fibrine bleuit le gaïac, et dans le sang des mammifères, existe un ferment soluble oxydant adhérant énergiquement à la fibrine ; et si on soumet cette fibrine lavée ou la pulpe de certains organes à une digestion avec la papaïne et qu'on filtre, l'agent oxydant reste avec le résidu de la digestion. De cet extrait, on peut précipiter, par dilution et l'acide carbonique une substance ayant les caractères des globulines et oxydant le gaïac. »

M. Portier³ ne se range pas à cette manière de voir. Pour lui ni la globuline, ni la fibrine ne sont oxydantes ; si, en effet, on

1. Portier. Les oxydases dans le sang des mammifères, leur localisation dans les leucocytes. *Soc. Biol.*, t. L, p. 452, 23 avril 1898.

2. Abelous et Biarnès. Remarque sur une communication de M. Portier, *Soc. Biol.*, t. L, p. 494, 1898.

3. *Loc. cit.*

centrifuge le sang, on a des leucocytes qui sont capables d'agir sur le gaïac. Pour M. Portier, l'oxydase du sang est localisée dans les leucocytes, et, si la fibrine jouit de propriétés oxydantes, c'est parce qu'elle contient des leucocytes dans ses mailles.

Déjà en 1897, M. Portier¹ soutenait cette théorie et cherchait à démontrer que :

1° Les deux globulines du plasma sanguin n'ont pas les propriétés des ferments oxydants.

Doit-on donc supposer qu'au moment de la coagulation du sang, c'est-à-dire au moment de la décomposition du fibrinogène et de la formation de la fibrine, le ferment oxydant se produise ?

A priori, il semble inadmissible que la fibrine possède une propriété oxydante, absente dans le fibrinogène. L'expérience confirme cette hypothèse², et l'auteur conclut que ni la *sérum globuline*, ni le *fibrinogène*, ni la *fibrine* ne possèdent les propriétés des ferments oxydants.

2° L'oxydase n'est pas localisée dans le stroma du globule rouge. Il importe seulement de prendre soin qu'il ne reste pas de leucocytes : le laquage du sang ne suffit pas ; il faut, au moyen d'un pinceau, et de plusieurs lavages successifs à l'eau alcoolisée, enlever soigneusement toute trace de leucocytes. On constate alors que l'eau alcoolisée à 5 p. 100 laissée en contact pendant quelques instants avec les stromas des globules rouges, ne donne plus aucune réaction par la teinture de gaïac.

3° L'oxydase est contenue dans le leucocyte. On peut extraire le ferment en faisant des macérations de ces éléments, dans l'eau chloroformée ou dans le fluorure de sodium, à 2 p. 100, ou mieux, en faisant des digestions de ces éléments par la trypsine.

« Il nous est maintenant facile de comprendre, dit M. Portier³, comment la fibrine qui provient du battage du sang fournit des solutions qui possèdent les propriétés des ferments oxydants.

1. Portier, les oxydases dans la série animale. Paris, 1897, p. 54.

2. Portier, *loc. cit.*, p. 5.

3. *Loc. cit.*, p. 60.

« Au moment où le sang sort du vaisseau quelques leucocytes sont détruits et mettent en liberté le fibrin-ferment qui permet à la fibrine de se former. Les autres leucocytes ne tardent pas à se détruire au milieu des filaments de fibrine, lorsque celle-ci reste exposée à l'air pendant quelques instants. Tous ces leucocytes, en se détruisant, ainsi spontanément, à l'air, mettent en liberté leur oxydase; la fibrine s'en imprègne, lorsqu'ensuite cette fibrine est solubilisée ou digérée, le ferment oxydant passe en solution ».

L'oxydase existe-t-elle dans le sang circulant ou dans les tissus?

Mais M. Portier va plus loin : pour lui, il convient de donner, pour l'oxydase qu'on peut extraire des organes, la même explication que pour l'oxydase de la fibrine. Ses conclusions sont, nous le voyons, opposées à celles de MM. Abelous et Biarnès.

M. Portier a surtout étudié la question chez les invertébrés, parce que, chez eux, la présence d'un pigment, comme l'hémoglobine, ne vient pas masquer les changements de coloration des réactifs des oxydases. MM. Pieri et Portier, dans leurs expériences faites à Roscoff, constatèrent que, si on enlève rapidement la patelle (invertébré marin) de sa coquille, en y laissant adhérer une portion du manteau, et que si on verse de suite du gaïac, on n'observe quelquefois la coloration bleue qu'au bout de dix minutes; parfois même elle ne se produit pas.

Au contraire, une nouvelle addition de quelques gouttes de réactif, au bout de quelques minutes, donne instantanément une coloration bleue. « Tout se passe donc comme si le ferment oxydant n'existait pas tout formé dans le sang, ou dans la cellule vivante, mais comme s'il s'était produit par la destruction spontanée de certaines cellules, qui sont sans doute les leucocytes du sang et des tissus. »

M. P. Portier fit d'autres expériences encore : il injecta de la teinture de gaïac dans le sang, la cavité générale ou les tissus des invertébrés. Il constata que l'acide gaïaconique n'est pas oxydé tant que l'animal est vivant; « après la mort de l'animal, les leucocytes se détruisent et par leur mort, leur destruction, est mis en liberté le ferment oxydant. »

Portier conclut donc que :

L'oxydase n'existe ni dans le sang circulant, ni dans les tissus de l'animal vivant. Toutes les expériences, dit-il, s'accordent à prouver que l'oxydase est mise en liberté par le leucocyte au moment de sa destruction.

Ces faits concordent, dit-il, avec l'opinion de M. le professeur Dastre, à savoir que d'une façon générale le ferment soluble prend naissance par la destruction et la désintégration de la cellule vivante. Mais M. Portier va plus loin : il déclare qu'il est vraisemblable que *la destruction des leucocytes est la seule et unique origine des oxydases des animaux.*

« Il est évident, dit-il, que dans un tissu donné, nous n'avons aucun moyen de séparer les leucocytes des autres éléments anatomiques... mais nous devons rechercher si, partout où l'oxydase a été rencontrée jusqu'à présent dans les tissus animaux, sa présence peut s'expliquer par la destruction des leucocytes. »

Entre autres preuves à l'appui de son dire, M. Portier fait remarquer que le tissu du foie, loin d'être oxydant, est réducteur. Ehrlich, ajoute-t-il, en injectant dans le sang du bleu d'alizarine ou de céruléine, a pu constater que le sérum du sang s'était coloré en bleu, tandis que le parenchyme de certains organes, le foie par exemple, avait décoloré le réactif, indiquant par là un pouvoir réducteur énergique. La cellule hépatique est donc un élément réducteur, et la recherche de l'oxydase hépatique n'a donné que des résultats négatifs à MM. Abelous et Biarnès¹.

Mais nous verrons, à l'occasion des ferments réducteurs, que MM. Abelous et Biarnès ont démontré qu'il existe dans certains organes des substances réductrices, (dans le foie en particulier) capables d'empêcher la réaction oxydante sur le gaïac, ce qui va à l'encontre de l'opinion de M. Portier.

Nous nous rangeons donc à l'avis de MM. Abelous et Biarnès qui disent que :

1. Abelous et Biarnès. Sur l'existence d'une oxydase chez les mammifères. *Soc. Biol.*, 1897, p. 286.

1° Le sang est doué d'un pouvoir oxydant, mais relativement faible ;

2° Les tissus contiennent des ferments oxydants énergiques.

D'ailleurs M. Langlois¹ est arrivé, par une méthode différente, à prouver, *in vivo*, la présence d'oxydase dans le sang vivant. M. Langlois injecte dans les veines d'un mammifère, une certaine quantité d'extrait de capsules surrénales, et détermine ainsi une élévation de pression dans tous le système artériel de l'animal.

Il reprend ces expériences avec un animal à sang froid, et constate que l'élévation de pression, passagère chez l'animal à sang chaud, dure au contraire beaucoup plus longtemps chez l'animal à sang froid.

M. Langlois conclut à la présence, dans le sang du mammifère, d'une oxydase capable de détruire rapidement l'extrait de capsules surrénales.

Mais l'auteur appuie son hypothèse sur des faits plus démonstratifs encore. En effet :

1° Si l'on ajoute de l'hémolymphe d'écrevisse, à l'extrait capsulaire, on n'obtient plus aucun effet sur la circulation. Or l'hémolymphe d'écrevisse contient une oxydase, comme l'ont démontré MM. Abelous et Biarnès².

2° Si on soumet un animal à sang froid à une température de 37°, l'injection capsulaire ne produit plus, sur la circulation qu'un effet d'élévation peu sensible.

Ces faits ne doivent pas nous surprendre, puisque c'est précisément, la température optima pour l'activité des ferments oxydants.

L'oxydase du sang des mammifères est-elle une véritable oxydase ? Oui, d'après M. Portier³, qui base sa conviction sur les faits suivants :

1. Langlois. Action des agents oxydants sur l'extrait de capsules surrénales. *Soc. Biol.*, 1897, p. 524.

2. Abelous et Biarnès. *Soc. Biol.*, 1897, t. II, p. 173 et 249.

3. Portier. L'oxydase du sang des mammifères est-elle une véritable oxydase ? *Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 453.

1° L'oxydase du sang des mammifères ne dialyse pas. Or elle partage cette propriété négative avec la laccase de M. G. Bertrand.

2° Elle est capable de bleuir la teinture de gaïac *fraîche* : c'est donc une oxydase indirecte. Si on emploie de la teinture de gaïac vieille, il se produit une coloration bleue beaucoup plus marquée. Ce phénomène tient au fait que la teinture vieille contient de l'eau oxygénée. L'oxydase décompose l'eau oxygénée, et il y a deux actions superposées, d'où oxydation plus énergique.

Rôle probable du corps thyroïde dans les oxydations organiques.

D'après MM. Enriquez et Sicard¹, c'est surtout du côté du corps thyroïde, qu'il faut rechercher l'explication des faits relatifs aux phénomènes d'oxydation. (Diastases oxydantes et désoxydantes).

Cette question, a d'ailleurs, fait l'objet des études d'un grand nombre d'auteurs, parmi lesquels nous citerons Charrin², Ducceschi³, Moussu⁴, E. Gley⁵, Gréhant⁶, Moussu⁷, Oswald⁸, de Zurich, etc., etc.

1. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme, Paris, Baillière, 1902, p. 15.

2. Charrin. Extraits thyroïdiens. Leur influence sur la nutrition. *Soc. Biol.*, 94, t. XLVI, p. 858.

3. Ducceschi. Les processus synthétiques d'oxydation et de réduction chez les animaux thyroïdectomisés. *Arch. Biol. Ital.*, t. XXVI et XXVII.

4. Moussu. *Soc. Biol.*, 1893, p. 280 et 394.

5. E. Gley. Suc de diverses glandes et en particulier du suc extrait du corps thyroïde. Effets physiologiques. *Soc. Biol.*, 1891, p. 250.

— *Soc. Biol.*, 1893, p. 283.

— Nouveaux faits relatifs à la physiologie de la glande thyroïde. *Arch. Physiol.*, 1894, p. 185.

— *Arch. Physiol.*, 1894, p. 207.

— Toxicité du sérum sanguin chez les animaux thyroïdectomisés. *Arch. Physiol.*, 1895, t. I, p. 77.

6. Gréhant. Influence des préparations de corps thyroïdes sur la circulation et la respiration. *Journ. Anat. et Physiol.*, 1889, p. 481.

7. Moussu. Fonctions thyroïdiennes. *Soc. Biol.*, 1893, p. 280 et 394.

8. Oswald. Die Schildrüse und sein wirksames Prinzip. (La glande thyroïde et son principe actif.) *Bioch. centrbl.*, 15 mars 1903, p. 249 à 253.

Le rôle du corps thyroïde est établi par les résultats concordants, qui se sont produits dans les échanges nutritifs, à la suite de l'hyperthyroïdation expérimentale et, chez l'homme, de la médication thyroïdienne. Dans les deux cas, les oxydations sont augmentées. Cette oxydation se produit par :

- 1° Une perte d'eau considérable ;
- 2° Une augmentation constante de l'excrétion azotée ;
- 3° Une phosphaturie et une hyperchlorurie intenses ;
- 4° Enfin, une augmentation très manifeste des échanges respiratoires, se traduisant par une plus grande quantité d'acide carbonique exhalé.

Inversement, l'insuffisance de la sécrétion thyroïdienne provoque une diminution des oxydations organiques, qui se traduit par une diminution des excréta, de l'énergie musculaire, et surtout par l'abaissement de la température ; c'est ce qui a lieu dans le myxœdème¹. Ainsi, la simple interprétation des faits constatés par un grand nombre d'observations, permet d'affirmer que, dans une certaine mesure au moins, la fonction du corps thyroïde réside précisément dans la régularisation des oxydations organiques. D'ailleurs, ce rôle physiologique de régulateur des oxydations, dévolu au corps thyroïde, paraît des plus vraisemblables, si l'on songe aux relations anatomiques et embryologiques étroites que cette glande présente avec l'appareil respiratoire². « En d'autres termes, ajoutent ces deux auteurs³, si chez tous les animaux le corps thyroïde est annexé à l'appareil respiratoire, si, d'autre part, la glande thyroïde et le poumon présentent une origine embryologique commune, aux dépens d'un même bourgeon, il n'est pas irrationnel d'admettre déjà *a priori*, que la fonction thyroïdienne se rattache d'une façon étroite à la fonction respiratoire ; cette respiration, en effet, ne consiste pas seulement dans la fonction pulmonaire, dans la fixation de

1. Ces considérations ont été développées par MM. Lamy et Enriquez, dans un mémoire présenté au concours du prix de l'Académie de Médecine, 1899.

2. Enriquez et Sicard. (Les oxydations de l'organisme.)

3. *Idem*.

l'oxygène sur les globules rouges au niveau des capillaires. C'est là simplement un acte préparatoire. La véritable respiration se fait dans l'intimité même des tissus, et réside essentiellement dans les phénomènes d'oxydation.

« Dans le même ordre d'idées une comparaison s'impose. Il suffit de rappeler le rôle important que jouent, vis-à-vis l'une de l'autre, les deux glandes pancréatique et hépatique. Dans notre conception, le corps thyroïde serait annexé à l'appareil respiratoire, comme le pancréas l'est au foie ».

II. OXYDASES ANIMALES DIVERSES. — Nous avons vu qu'un grand nombre d'auteurs comme Schmiedeberg, Jaquet, Salkowsky, Röhmman et Spitzer, Abelous et Biarnès, Portier, se sont efforcés de démontrer la présence d'une oxydase dans les tissus animaux, et même certains d'entre eux ont tenté d'isoler le ferment. D'autres physiologistes devaient trouver divers ferments oxydants dans les organes, ou les sécrétions de l'homme, et des mammifères supérieurs.

« La théorie d'oxydations animales par fermentation, dit M. Carnot¹, établie par les travaux d'A. Gautier, Traube, Jacquet, Pochl, Abelous et Biarnès, Rohmann et Spitzer doit être étendue, non seulement aux organes et extraits d'organes, mais encore à un grand nombre de produits de sécrétions². »

C'est ainsi que, d'après M. Ch. Schmidt³, la peau fraîche du cobaye et du lapin, divisée et mise en macération, en présence du chloroforme, dans l'eau salée ou fluorée à 1 p. 100, oxyderait les aldéhydes salicyliques et benzyliques, en leurs

1. Carnot. *Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 552.

2. Les oxydases ayant une fonction respiratoire, nous devons mentionner un fait curieux signalé par M. Phisalix, à savoir la présence d'oxydase dans la peau de la grenouille verte. *Soc. Biol.*, 23 juillet 1898, t. L, p. 793.

« Si les ferments oxydants, dit cet auteur, président aux oxydations intraorganiques et interviennent dans les phénomènes chimiques de la respiration, il est logique d'en trouver dans les tissus qui possèdent une fonction respiratoire. » M. Phisalix, a pu en effet, grâce à des réactifs appropriés, déceler la présence d'une oxydase dans la peau des batraciens. (*Rana esculenta*.)

3. Ch. Schmidt. Existence de ferments oxydants et réducteurs dans la peau. Leurs rapports avec la fermentation des pigments. *Soc. Biol.*, t. LVI, 23 avril 1904, p. 678-680.

acides correspondants; cette action serait favorisée par la lumière. La peau renfermerait, en outre, de la peroxydase et réduirait les nitrates en nitrites. D'après Schmidt, les ferments de la peau, auxquels seraient dues ces réactions, pourraient jouer un rôle dans la pigmentation des téguments¹.

De même M. Paul Carnot² a découvert un ferment oxydant dans la salive. Il a reconnu qu'elle donne la réaction des oxydases avec divers réactifs qui sont :

1° La teinture de gaïac. Déjà en 1872 Heinrich Strüve avait signalé le bleuissement du gaïac, au contact du sang, de la salive et du pus;

2° L'aldéhyde salicylique, employée par Jacquet, Abelous et Biarnès;

3° La paraphénylènediamine, en milieu alcalin, dont s'étaient servi Röhmman et Spitzer. La présence du ferment détermine la formation d'une couleur violette;

4° L'hydroquinone, que M. G. Bertrand employa pour la laccase (on obtient de la quinhydrone), et le pyrogallol;

5° Enfin M. Carnot a mesuré, sur un bain de mercure, l'absorption d'oxygène.

M. Carnot a fait porter ses recherches sur la salive et différentes sécrétions.

1° *Salive*. — La salive donne une réaction positive avec la paraphénylènediamine à 1/10000, l'hydroquinone et le pyrogallol; elle ne donne qu'une teinte verte avec la teinture de gaïac : il ne se produit jamais la belle teinte bleue, qu'on obtient avec la laccase. Ces réactions appartiennent bien à la salive elle-même. « Il faut éliminer, dit M. Carnot, l'action des microorganismes pour plusieurs raisons, dont les deux principales sont que : 1° la salive abandonnée à elle-même avec pullulation des microorganismes pendant quelques jours, oxyde moins énergiquement que la salive fraîche; et 2° la

1. Résumé de M. Gabriel Bertrand. *Bulletin Institut Pasteur*, n° 11, 15 juin 1904.

2. Paul Carnot. Sur un ferment oxydant de la salive et de quelques autres sécrétions. *Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 552.

salive filtrée au filtre Chamberland possède un pouvoir oxydant très net. »

M. Carnot a, de plus, établi que chaque salive partielle contient l'oxyferment, que la salive du chien et du cheval sont moins actives que celle de l'homme. Enfin, l'extrait glycéринé des glandes salivaires est moins actif que la salive.

Contrairement à ce que M. Bertrand avait signalé pour la laccase, la salive n'agit comme oxydant qu'en un milieu alcalin. La température optima est de 40°. L'alcool précipite le ferment oxydant.

Comparé à celui des extraits d'organes, rate, foie, etc., le pouvoir oxydant de la salive est, d'après M. Carnot, plus énergique (dans la proportion de 8 à 5.).

Les expériences de M. Carnot ont été répétées par divers auteurs, mais ils ne sont pas arrivés au même résultat. Ainsi Dupouy ne trouva dans la salive qu'une peroxydase.

M. Dupouy¹ emploie, pour démontrer la présence dans la salive d'une oxydase indirecte, la technique suivante :

A un centimètre cube de salive, il ajoute un centimètre cube de gaïacol, et une goutte d'eau oxygénée du commerce, étendue au 1/10 ; une coloration rouge brun apparaît, qui disparaît peu à peu. Or, l'eau oxygénée seule est sans action sur le gaïacol, donc la salive contient une substance capable de décomposer l'eau oxygénée. La chaleur n'exerce qu'une faible action sur cette substance ; on peut, en effet, produire la réaction jusqu'à 92° ; au-dessus de cette température, il y a un retard considérable dans l'apparition de la couleur, qui, du reste, est à peine perceptible ; la température de destruction du ferment paraît donc être à 92°.

On peut également étudier l'action des agents chimiques, constater par exemple, que dans un milieu acidifié par un acide minéral, le ferment n'agit pas ; c'est ainsi qu'à la dose de 2 grammes pour 1000, l'acide chlorhydrique rend le ferment complètement inactif, circonstance qui permet de prévoir l'ac-

1. Dupouy. Sur l'oxyferment de la salive. *J. Pharm. et Chim.*, 1898, VIII, p. 551.

tion destructive du suc gastrique sur ce ferment. Enfin, on peut vérifier que l'oxydase de la salive traverse difficilement les substances poreuses, ainsi que les tubes très finement capillaires.

En résumé, grâce à l'adjonction d'eau oxygénée, qui sert d'intermédiaire entre la substance diastasique et le réactif oxydable, il est facile de déceler la présence d'un oxyferment.

M. Linossier¹, de même que M. Dupouy, pense qu'il n'existe pas d'oxydase dans la salive, mais qu'on a affaire en réalité à une peroxydase, ou oxydase indirecte. Il estime que, si la salive bleuit directement le gaïac, c'est parce que la teinture vieille de gaïac, corps facilement oxydable, se charge au contact de l'air, d'eau oxygénée ou de peroxydes, dont l'intervention peut passer inaperçue à un examen un peu superficiel. Ce fait a déjà été signalé par Bach².

« Au contraire, dit M. Linossier, si l'on prépare extemporanément la teinture de gaïac, avec un morceau de résine, débarassée préalablement par l'alcool de ses parties superficielles, la coloration bleue ne se produit pas : ajoute-t-on une trace d'eau oxygénée, elle se développe aussitôt. On a donc affaire à une peroxydase. »

Pour conclure, il semble que la salive ne renferme pas d'oxydase directe. Elle contient, par contre, un ferment oxydant indirect.

La cause des contradictions, qu'on rencontre chez les auteurs, doit certainement être recherchée dans les réactifs employés. La teinture de gaïac est, en effet, un réactif infidèle. Nous n'en voulons, comme preuve, que l'expérience suivante qui est due à M. le professeur Em. Bourquelot.

On prend quatre échantillons de teinture de gaïac, sur lesquels on expérimente une macération de gruau.

Le premier est préparé extemporanément : il contient de l'acide gaïaconique pur, et fournit donc une belle coloration

1. Linossier. Contribution à l'étude des ferments oxydants sur la peroxydase du pus. *Soc. Biol.*, 26 mars 1898.

2. Bach. Du rôle des peroxydes dans les phénomènes d'oxydation lente.

bleue avec les oxydases directes, mais n'en donne aucune avec les oxydases indirectes.

Le deuxième a été préparé deux ou trois heures avant l'expérience. Il contient de l'acide gaïaconique, mais il s'est déjà formé de l'eau oxygénée. On obtiendra donc une coloration bleue, aussi bien avec une oxydase directe, qu'avec une indirecte.

Si la teinture est plus ancienne encore, elle jaunit et contient une quantité bien moindre d'acide gaïaconique; elle donne une coloration verdâtre avec les oxydases directes, et les oxydases indirectes.

Enfin le dernier flacon renferme de la teinture de gaïac très vieille, soit d'une année environ. Elle ne donne plus aucune coloration, avec une oxydase directe ou indirecte. Ce résultat négatif s'explique par ce fait que tout l'acide gaïaconique a disparu de la solution de gaïac.

On conçoit donc que, faute de ces données importantes, les différents expérimentateurs soient arrivés à des résultats opposés.

2° *Sécrétions diverses.* — La sécrétion nasale¹, les larmes ont un pouvoir oxydant moindre que la salive.

Le sperme oxyde très énergiquement, comme l'a montré Poehl à propos de la spermine. Le pus semble également oxyder, mais faiblement.

Sont dépourvus d'action : l'urine, la bile, les sécrétions intestinales, le lait, le blanc d'œuf. L'urine serait même capable, lorsqu'elle est mélangée à la salive, d'empêcher l'action oxydante de cette dernière; ce fait est peut être dû à la présence de corps réducteurs.

En 1897, MM. Dastre et Floresco² ont déclaré, à la Société

1. Dans un rapport de Vittstein (*Arch. Pharm.*, Bd. CCV, p. 128, d'après le répertoire de pharmacie, juillet 1873), il est dit qu'une commission expérimentant sur l'essai de Van Deen, a trouvé que le mucus nasal était actif vis-à-vis du gaïac, additionné d'eau oxygénée.

2. Dastre et Floresco. Contribution à l'étude de la bilirubine. *Soc. Biol.*, 27 mars et 3 juillet 1897, et contribution à l'étude de la bilirubine et de sa transformation en biliverdine. *Arch. Physiol.*, 1897, p. 474. Origine des pigments biliprasiniques jaune et vert. *Arch. Physiol.*, 1897, p. 737.

de biologie, vraisemblable l'existence d'une *oxydase dans la bile*. Un ferment oxydant interviendrait dans l'oxydation de la bilirubine.

Mais quel est le point où la bile jaune se transforme en bile verte ? MM. Dastre et Floresco¹ répondent à ce sujet. « Est-ce dès la cellule hépatique et les canaux biliaires, au moment même de la formation de la bile ? On serait porté à le croire, parce que les conditions d'oxydation qui président au fonctionnement hépatique ont encore là toute leur activité. Il est possible que ce soit plus loin, dans la vésicule biliaire, mais là les conditions sont infiniment moins favorables. »

Les auteurs² ajoutent : « il est possible que l'oxydation avec hydratation, du pigment originel fondamental, la bilirubine, commence dès la cellule hépatique et les canaux biliaires. Dans tous les cas, elle se poursuit dans la vésicule. Or les conditions artificielles de cette transformation (oxygène, lumière, chaleur) n'y sont pas réalisées. De là l'hypothèse d'un agent ou d'une condition d'oxydation particulière (oxydation hépatique) ».

Les deux auteurs donc s'appuient sur les arguments suivants :

1^o Dans les voies biliaires et dans la vésicule, la bile ne rencontre pas les conditions qui permettent de passer de la bilirubine, ou des bilirubines, aux pigments biliprasiniques et enfin à la biliverdine (conditions de lumière, de chaleur, et d'oxygénation) ;

2^o La bile fraîche bleuit le gaïac. Après ébullition de la bile on n'obtient plus aucune réaction.

La laccase transforme la bile jaune en bile verte, et favorise l'oxydation de la bilirubine dans les solutions artificielles, c'est-à-dire la formation des pigments biliprasiniques et des biliverdines.

De même, la bile verte, qui est riche en oxydase, peut trans-

1. Dastre et Floresco, *Arch. de Physiol.*, 1897, p. 737.

2. *Loc. cit.*, p. 745.

En 1900, M. Cavazzani¹ (de Ferrare) signala la présence d'une oxydase dans le liquide céphalorachidien. L'auteur ne put tout d'abord démontrer la présence de l'enzyme capable d'accélérer l'oxydation, mais il arriva à prouver que le liquide céphalorachidien possède une propriété oxydante. Cependant en poursuivant ses travaux, il put précipiter un corps doué, en solution légèrement alcaline, de propriétés oxydantes.

Cavazzani considère ce corps comme un ferment. Il lui donne le nom de « cérébrospinosine ». Ce ferment détruirait un corps réducteur contenu dans le liquide cérébrospinal, et posséderait une action glycolytique.

MM. Enriquez et Sicard ont également recherché dans le liquide céphalorachidien, la présence d'une oxydase. Ils n'y ont point trouvé d'oxydase directe ; en effet, le liquide ne donne pas de réaction avec le gaïac, ni avec la paraphénylènediamine, le pyrogallol, l'hydroquinone, le gaïacol. Par contre, ils ont obtenu une réaction positive avec ces différents réactifs additionnés d'eau oxygénée.

Oxydases indirectes. — Nous arrivons maintenant à la question des *ferments du lait* et, avec elle, à l'étude des oxydases

leur oxydase, qui peut, à ce moment, agir sur la bilirubine, pour la transformer en biliprasine ou biliverdine.

Ces faits rentrent bien dans la théorie générale que soutient M. Portier, à savoir que l'oxydase est généralement, sinon toujours, produite par la destruction du leucocyte. D'après M. Brandeburg (la réaction des leucocytes sur la teinture de gaïac. *Munchener, Medizin. Wochenschrift*, 1900, n° 3, p. 183), les leucocytes polynucléaires donneraient la réaction directe avec la teinture de gaïac, sans addition d'eau oxygénée. Cette réaction ne se produirait pas avec les leucocytes mononucléaires (lymphocytes moyens et gros polynucléaires). Le même auteur aurait également constaté que la moelle des os bleuit directement la teinture de gaïac. Cette action des leucocytes, sur le gaïac, a été récemment étudiée en Italie par J. Cagnetto. (G. Cagnetto. Réaction de la teinture de gaïac en présence de quelques variétés de leucocytes. *Archive per le Scienze mediche*, XXVI, p. 221 à 228, 1902.)

1. Cavazzani. Présence d'un ferment oxydant dans le liquide cérébrospinal.

Centr. bl. f. Physiol., t. XIV, p. 473 à 476, 22 décembre 1900.

— Sur une oxydase dans le liquide cérébrospinal. Ferrara (Bresciani).

Contributo alla fisiologia del liquido cerebrospinale. *Policlinico*, t. VII, fasc. 8, p. 241, 1900.

indirectes de l'organisme. Ces ferments font l'objet des travaux de MM. Carnot, Dupouy, Raudnitz, Marfan, Nobécourt et Merklen, Gillot, Spolverini, Blondel, Adolf Jolles¹, etc.

On conçoit combien l'étude de ces ferments est importante en pathologie et, en particulier, dans la thérapeutique infantile. « Depuis de longues années disent MM. Nobécourt et Merklen², on cherche, sans la trouver, la raison pour laquelle l'emploi dans l'alimentation du nouveau-né, du lait animal, et en particulier du lait stérilisé donne des résultats si défectueux; on cherchait la solution dans les différences que présentent le lait de femme d'une part... les laits de vache, de chèvre, d'ânesse, d'autre part... » Mais tous les travaux, malgré leur intérêt et leur utilité n'ont pas abouti à des résultats satisfaisants.

Cependant d'autres chercheurs s'engageaient dans une voie nouvelle, et s'attachaient à mettre en évidence dans les laits, non plus des caractères chimiques, mais des propriétés physiologiques. Béchamp en 1883³ démontrait dans le lait de femme l'existence d'une galactozymase. Bouchut⁴, peu après, confirmait ces expériences qui furent reprises par E. Moro 1898⁵.

D'autre part R. Dupouy⁶ signalait l'existence d'un ferment oxydant dans les laits de chèvre, vache, brebis et son absence dans le lait de femme, dans celui d'ânesse, de jument, de chienne... M. Raudnitz, en 1898⁷, montrait, de plus, que le colostrum des laits inactifs a une action positive (femme, chienne).

1. Adolphe Jolles. Sur le lait de femme. *Z. Biol.*, t. XLV, p. 248 à 260, (Vienne).

2. Les ferments du lait : leur nature et leurs propriétés biologiques. *Presse médicale*, 24 et 27 décembre 1902, n° 103 et 104.

3. A. Béchamp. Sur la zymase du lait de femme. *Ac. Sc.*, 1883, t. XCVI, p. 1508-1509.

4. Bouchut. Hygiène de la première enfance, 8^e édition.

5. Moro. Untersuchungen über diastatischer Enzyms in den Stühlen von Säuglingen und der Mutter milch. *Jahrbuch. für. Kinderheilt. Kunde*, 1898, t. XLVII, p. 342.

6. R. Dupouy. Les ferments oxydants du lait. Thèse Pharm. Bordeaux, 1897.

7. Raudnitz. *Centralblatt. f. Physiol.*, 1898, t. XII.

A la suite de nouvelles recherches, Dupouy¹ en 1899, constatait que le lait de femme a une légère action.

Les recherches de Dupouy, sur les ferments oxydants du lait, sont particulièrement intéressantes. Déjà, avant lui, Arnold² avait remarqué que la teinture de gaïac, additionnée de lait, prend une teinte bleue ; mais il croyait que cette coloration était due à la présence d'ozone. Le lait chauffé à 80° perd cette propriété. Kowalewsky³ montra ensuite, qu'en présence de l'essence de térébenthine, la réaction était plus constante.

Carcano⁴ étudia également l'action du gaïac sur le lait additionné de térébenthine.

M. Dupouy⁵ remarqua que la présence d'eau oxygénée est nécessaire, pour vérifier le caractère d'une oxydase dans le lait. On aurait donc affaire à une oxydase indirecte, ou anaéroxydase de Bourquelot.

Il a constaté qu'il y a absorption d'oxygène et dégagement de gaz carbonique. L'addition de manganèse favorise pas l'absorption d'oxygène ; la congélation ne l'empêche pas.

Donc, il existe dans le lait de vache, une substance capable de provoquer des réactions oxydantes, mais seulement en présence d'eau oxygénée. L'éther, le chloroforme, sont sans action sur cette substance. Elle ne dialyse pas. On voit donc qu'on n'a pas affaire à une véritable oxydase. M. Carnot⁶ constate également que le lait de femme n'a aucune action sur la teinture de gaïac seule.

En 1900, Eschérich⁷ avait émis sur le rôle des ferments du lait

1. Dupouy. Thèse Bordeaux.

2. Arnold. Action du lait frais sur la teinture de gaïac. *Arch. der Pharm.*, juillet 1881, n° 41. et *Jour. Pharm.*, octobre 1881, n° 23.

3. Kowaleski. *Centralblat. f. Mediz. Wissenschaften*, 1890, et *Revue Sc. Med.*, t. XXXVIII, p. 45.

4. L. Carcano. La réaction de Van Deen employée pour distinguer le lait bouilli du lait frais. *Bolletino chemico farmaceutico*, 15 août 1896.

5. *Loc. cit.*

6. Carnot. Ferment oxydant de la salive et de quelques autres sécrétions. *Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 552.

7. Escherich. Les doctrines de l'allaitement artificiel. Lait de femme agissant comme ferment. *XIII^e Congrès international de médecine*. Paris, 1900. Section de médecine de l'enfance, p. 95.

une hypothèse séduisante. Il existerait, d'après lui, dans le lait de femme, des substances, ferments... des corps spécifiques... en particulier « une substance ferment excitant les échanges nutritifs. » Ces faits expliquent la supériorité de l'allaitement au sein sur l'allaitement artificiel.

« Cette manière de voir, disent MM. Nobécourt et Merklen était d'autant plus intéressante qu'au même moment le professeur Hutinel¹ mettait en relief le rôle probable des ferments dans la pathogénie des affections gastro-intestinales des nourrissons. »

M. Marfan² fit alors des expériences avec M. Gillet sur la lipase et le ferment oxydant des laits. Il y vit la confirmation de la théorie d'Escherich. « Le lait renferme des ferments solubles » dit M. Marfan³. Ces ferments sont différents suivant les espèces animales. « Aussi l'allaitement naturel est-il supérieur à l'allaitement artificiel. »

D'ailleurs, nous le savons, le lait de vache cru, colore en bleu la teinture de gaïac, en présence d'eau oxygénée. Cette propriété bleuissante disparaît après ébullition⁴. Il y aurait donc là un procédé pour reconnaître le lait cuit frauduleusement.

M. Marfan, continuant ses expériences arriva aux mêmes résultats que M. Dupouy : il reconnut que la substance ne traverse pas le filtre de porcelaine, ne dialyse pas, et qu'elle est détruite à la température de 70°. Aussi certains médecins, en particulier M. V. Hoton⁵, conseillent-ils de pasteuriser le lait à

1. Hutinel. *XIII^e Congrès International de médecine*, Paris 1900, Section de médecine de l'enfance, p. 204.

2. Marfan. Allaitement naturel et allaitement artificiel. Hypothèses sur le rôle des zymases dans le lait. *Presse médicale*, 7 et 9 janvier.

3. Marfan. *Loc. cit.*

4. Ce n'est là qu'un cas particulier qui rentre dans la donnée générale de Schœnbein ; le fait est d'ailleurs indiqué dans un travail de M. Bourquelot. M. le professeur Emile Bourquelot. (Remarques sur les matières oxydantes qu'on peut rencontrer chez les êtres vivants. *Soc. Biol.*, 1897, t. XLIX, p. 402 à 406), dit en effet : «... le chimiste suisse a établi que tous les liquides organiques qui décomposent ainsi l'eau oxygénée perdent cette propriété à l'ébullition. »

5. V. Hoton. La pasteurisation du lait à domicile, *Journ. médical de Bruxelles et Presse médicale*, Paris, n° 79, 1^{er} octobre 1904, p. 353.

une température de 60 à 65°, pour ne pas détruire l'oxydase.

MM. Nobécourt et Merklen¹ poursuivirent dans le service du professeur Hutinel les recherches sur les ferments du lait. Ils étudièrent leur origine et le rôle qu'il faut leur attribuer dans la nutrition des nourrissons. Leur origine serait due à l'existence dans le sang des animaux et de l'homme de ferments oxydants directs ou oxydases.

Spolverini put prouver l'existence, dans le lait, d'un ferment capable de détruire le lactose. Dans ce but, il dosa le sucre contenu dans le lait, avant et après un séjour à l'étuve. L'auteur italien identifia, d'ailleurs, ce ferment avec le ferment glycolytique du sang. La température optima est 38 à 41° et son activité est maxima à 18°. Le froid est sans action sur le ferment. Son activité varie suivant les espèces. Très puissante dans le lait de vache et de chèvre, elle est beaucoup moins énergique dans le lait de femme et dans celui de chienne.

Il n'y a pas de différences appréciables suivant le degré de lactation.

M. Gillet² a repris les expériences sur le ferment oxydant du lait. Il a constaté, lui aussi, que le ferment n'est pas une oxydase directe. L'addition de manganèse ne favorise par l'absorption d'oxygène par le ferment. De même que Raudnitz³, Gillet reconnut la présence du ferment dans le colostrum de femme. Le ferment disparaît du sixième au douzième jour après l'accouchement. Mais la réaction pour le lait de femme se produit-elle seulement sur les leucocytes polynucléaires, ou l'agent de décomposition de l'eau oxygénée se trouve-t-il réparti dans tout le liquide ? Pour répondre à cette question, M. Gillet centrifuge du lait, et détermine ainsi la division du liquide en trois parties :

1° La base du tube, c'est-à-dire la partie la plus éloignée du

1. Nobécourt et Merklen. *Presse médic.*, 24 et 27 décembre 1902. Les ferments du lait.

2. Gillet. Le ferment oxydant du lait. *Journal de Physiologie et Pathologie générale*. 1902, p. 439 à 454.

3. Raudnitz. Ueber sogenannte Fermentreaktion der Milch. *Centralbl. f. Physiol.*, t. XII, p. 790 à 793, n° 24.

centre, contient un dépôt visqueux qui, additionné d'eau oxygénée, ne donne aucune réaction ;

2° La partie moyenne additionnée d'eau oxygénée donne une réaction, mais peu intense ;

3° Enfin la partie inférieure, présente au microscope de nombreux corps mûriformes. Elle donne, avec l'eau oxygénée, une réaction intense, qui paraît être due aux leucocytes.

Au contraire, dans le lait de vache, le ferment est diffus et sans relation avec les éléments anatomiques ; mais la période colostrale passée, le lait ne donne plus qu'accidentellement la réaction avec le gaïac ou le gaïacol, et d'eau oxygénée.

Le lait de femme peut, cependant, présenter des réactions oxydantes, à n'importe quel moment de la sécrétion lactée, aussi bien chez les primipares que chez les multipares.

Les recherches de M. Gillet ont établi, de plus, que le lait, de vache donne toujours, et énergiquement la réaction avec le gaïac. Le lait de femme ne la donne qu'accidentellement et avec une intensité moindre. La présence de la réaction, dans le lait de femme, serait toujours liée à un retour de l'état colostrale. Dans ce cas, le lait ne posséderait plus les qualités nécessaires pour nourrir l'enfant. Mais en tous les cas, ce lait ne serait imparfait que si la réaction est intense et durable.

En 1901, M. Spolverini¹ démontra qu'on pouvait provoquer artificiellement dans le lait la présence de certains ferments.

Cependant R. W. Rüdnitz² mit en doute la présence de diastases dans le lait. Il examina les réactions attribuées aux oxydases, c'est-à-dire le blanchissement du gaïac, la décomposition de l'eau oxygénée, la réaction de Röhmann et Spitzer et il rechercha ce que deviennent ces réactions dans les précipitations, si elles suivent le précipité ou le filtrat. En utilisant l'action ménagée des sels neutres, sulfate de magnésium et d'ammonium, Rüdnitz chercha à prouver que bien des réac-

1. Spolverini. Ferments solubles du lait et moyen de provoquer la présence des ferments qui y font défaut. *Arch. méd. Enfants.*, t. IV, 1901, p. 705.

2. Rüdnitz. Sur les réactions soi-disant diastasiques du lait. *Centr. bl. f. Physiol.*, XII, p. 790, n° 24, trad. L. Lapique.

tions, considérées comme caractéristiques des oxydases, sont en désaccord entre elles. Cependant ces ferments existent réellement comme devaient le démontrer les recherches ultérieures du même auteur.

En effet, d'après Raüdnitz¹, le lait cru exerce, par opposition au lait cuit un certain nombre de réactions, qui ont été rapportées à des ferments; par exemple, il décompose l'eau oxygénée. L'auteur donne, à ce dernier ferment, le nom de peroxydase. Ce ferment est précipité, avec la caséine, par l'acide acétique, ou par saturation, à froid, au moyen du sulfate d'ammonium.

D'après Raüdnitz, toutes les espèces de lait (surtout de vache), les colostrums bleuissent la teinture de gaïac, et donnent la réaction de Röhmman et Spitzer.

Le ferment correspondant est l'oxydase globuline d'Abelous et Biarnès. On l'obtient par dialyse, et par saturation au moyen du sulfate d'ammoniaque. Les rhodanates empêchent ces deux réactions, ou, du moins, les retardent notablement. Le chlorure de sodium agit de même. L'action de l'acide cyanhydrique sur la décomposition de l'eau oxygénée est connue depuis Schönbein. L'action inhibitrice des rhodanates serait due, selon Raüdnitz, à la formation d'acide cyanhydrique.

Cette question des enzymes du lait vient d'être l'objet d'une étude de Wender². Enfin, récemment, M. Blondel a fait, sur le lactosérum des expériences intéressantes.

Les recherches de M. R. Blondel³ lui ont démontré que le sérum du lait de vache, obtenu à l'état de pureté, par coagulation rapide à 38° à l'aide d'un acide, puis neutralisation à la soude et filtration à la bougie, est doué de propriétés remarquables qui paraissent avoir passées inaperçues; jusqu'ici on n'a en effet employé que le petit lait stérilisé à 100°, température à laquelle

1. Raudnitz. Contribution à l'étude des ferments oxydants et des superoxydases. *Z. Biol.*, t. XLII, Jubelband, p. 91 à 107, 1901.

2. Wender. Les enzymes du lait. *Malkerei. Zg. Berlin*, 1903, p. 62. Noch separat Abdruck aus oesterreiche. *Chem. Zg.*, VI, 1903, p. 1 à 3.

3. R. Blondel. Propriétés physiologiques et thérapeutiques d'un sérum retiré du lait. *Revue thérapeutique*, 1^{er} juin 1903. *XIV^e Congrès International de médecine*, Madrid, avril 1903.

on n'obtient qu'un liquide peu différent d'une simple solution de lactose et des sels du lait.

M. Blondel ajoute : « Le sérum, préparé à froid et filtré renferme, en outre, une notable proportion d'albumine et de ferments organiques : ceux-ci sont nombreux (pepsine, trypsine, lipase, ferments dédoublant le salol, ferment glycolitique, oxydases) : on sait que l'amylase manque dans le lait de vache. Quant aux oxydases, les *oxydases* vraies, celles qui font bleuir la teinture de gaïac, sont peu abondantes, et la réaction la plus nette est celle qui appartient aux oxydases indirectes (anaéroxydases de Bourquelot, réductases de Pozzi-Escot¹ qui ne colorent le gaïac en bleu qu'en présence de l'eau oxygénée.

« La richesse en ferments et l'activité de ceux-ci paraît dépendre de la nourriture de la vache et de la fraîcheur du lait employé.

« En plaçant le sérum dans des ampoules scellées, en présence de l'acide carbonique, l'action du ferment est paralysée et le liquide demeure sans altération au moins pendant plusieurs mois ; faute de cette précaution, les ferments entrent en travail, et au bout de quelques jours, le liquide se charge des produits de dégradation des albumines, en particulier d'amines. »

Outre les ferments indirects du lait, on en trouve dans d'autres sécrétions et dans d'autres organes. Ils ont été recherchés chez les animaux par MM. Lépinos et Abelous. M. Lépinos² étudia les oxydases de la glande thyroïde. Il constata que cet organe ne contient pas de ferment oxydant proprement dit, mais certaines substances décomposant l'eau oxygénée. Le ferment conserve sa propriété de décomposer l'eau oxygénée, même si on le chauffe à 100°. Par contre, si on élève la température à 120°, ses propriétés sont détruites. D'après M. Lépinos, ces substances, qui décomposent l'eau

1. M. R. Blondel admet qu'il faut identifier les réductases et les oxydases indirectes.

2. Lépinos. Ferments oxydants indirects de la glande thyroïde. *Soc. Biol.*, t. L, 24 décembre 1898, p. 1177 à 1179.

oxygénée, doivent être rangées parmi les ferments indirects de M. Bourquelot.

M. Lépinois¹ rechercha également l'origine de la coloration rouge, que prennent, au contact de l'air, les capsules surrénales des animaux. Ses recherches lui ont permis de conclure à l'absence, dans ces organes, de ferments oxydants véritables. Par contre, les capsules contiennent des ferments indirects. Quant à l'apparition de la coloration rouge, elle serait due à la formation d'eau oxygénée, dont la décomposition ultérieure mettrait en liberté de l'oxygène, qui oxyderait alors le chromogène de la glande.

En 1899, le même auteur² a étudié les organes capables de décomposer l'eau oxygénée. Dans ce but, il a fait des extraits, aqueux et glycerinés, de différents organes : thyroïde, foie, pancréas, ovaires. Les extraits glycerinés sont, d'ailleurs, plus actifs que les extraits aqueux, mais ils peuvent les uns et les autres, décomposer l'eau oxygénée, grâce à la présence de ferments indirects. La présence d'acide chlorhydrique, ou de potasse, peut empêcher l'activité de ces ferments. Enfin une température de 70° la diminue. L'ébullition la détruit complètement. Mais M. Lépinois³, par l'action de l'alcool et de la chaleur, put arriver à séparer deux sortes de ferments, les uns qui catalysent l'eau oxygénée, les autres qui, outre cette action, possèdent une propriété oxydante spéciale. Cette propriété est mise en évidence par le bleuissement de la teinture de gaïac, ou la coloration rouge que prend le gaïacol.

MM. Abelous et Biarnès⁴ ont également recherché, dans les humeurs et les tissus de l'organisme animal, la présence de ce ferment indirect, qui, comme l'avaient montré successive-

1. Lépinois. Chromogène des capsules surrénales et coloration rouge que ces glandes prennent au contact de l'air. *Soc. Biol.*, t. LI, p. 315, 29 avril 1899.

2. Lépinois. Sur les ferments solubles décomposant l'eau oxygénée. *Soc. Biol.*, 20 mai 1899, t. LI, p. 401.

3. Lépinois. Existence dans l'organisme animal de plusieurs matières albuminoïdes, décomposant l'eau oxygénée. *Soc. Biol.*, 1899, t. LI, p. 428.

4. Abelous et Biarnès. Présence dans l'organisme animal d'un ferment décomposant l'eau oxygénée. *Soc. Biol.*, 1899, t. LI, p. 328

ment Schœnbein, Schmidt, Racibarsky et Lépine, ne bleuit le gaïac qu'en présence d'eau oxygénée.

Spitzer avait déjà recherché dans quelle proportion ces substances, capables de décomposer l'eau oxygénée, se trouvent dans les organes. Il trouvait comme hiérarchie : sang, rate foie, pancréas, thymus, cerveau, muscles, ovaires, trompes.

MM. Abelous et Biarnès établissent, d'après leur pouvoir de décomposer l'eau oxygénée, une classification des tissus et des organes d'un même animal, le veau. Dans ce but, ils emploient des macérations d'organes broyés dans l'eau chloroformée, etc. Ils trouvent une hiérarchie quelque peu différente de celle de Spitzer : foie, rein, thyroïde, pancréas, intestin grêle, sous-maxillaire, rate, cœur, poumon, thymus, muscle strié. Quant à la nature de la substance décomposant l'eau oxygénée, elle peut se reconnaître aux caractères suivants : la température optima est 60°. Elle est détruite à 75°. En traitant les extraits d'organe par du noir animal, et en filtrant le mélange, on obtient un liquide limpide, dont l'activité n'est pas détruite par les antiseptiques. Par contre, l'acide cyanhydrique exerce, sur lui, une action inhibitrice. Ces faits suffisent à établir l'existence d'un ferment soluble.

Enfin MM. Abelous et Biarnès¹ signalent, dans l'urine des chiens, un ferment soluble décomposant l'eau oxygénée.

En effet, l'urine des chiens décompose l'eau oxygénée, mais perd cette propriété à l'ébullition. Au contraire l'urine humaine est inactive.

La substance décomposante est-elle de même nature que celles extraites de certains organes ? Remarquons qu'elle adhère aux parties solides de l'urine ; qu'elle résiste à une température de 60°. Par contre son activité est supprimée par la présence même de traces d'acide cyanhydrique. On est donc bien en droit de conclure à la présence d'un ferment soluble dans l'urine des chiens.

Nous devons également mentionner les intéressantes re-

1. Abelous et Biarnès. Existence dans l'urine des chiens d'un ferment soluble décomposant l'eau oxygénée, *Soc. Biol.*, 6 mai 1899, t. LI, p. 330.

cherches de M. G. Carrière¹ sur les oxydases indirectes, dans les liquides normaux et pathologiques de l'homme.

Pour déterminer la présence des oxydases indirectes, M. Carrière emploie les procédés suivants :

1° Dans un uréomètre de Denigès, on place 5 centimètres cubes d'eau oxygénée, dans le petit cube 3 centimètres cubes du liquide à examiner. On bouche, et on lit le volume dans l'éprouvette destinée à recueillir l'oxygène, sur l'eau saturée de chlorure de calcium. On mélange, et on lit le volume d'oxygène obtenu. On réduit à 0° et à 760 millimètres de pression.

2° On place, dans un tube, 5 centimètres cubes du liquide à examiner ; on y ajoute 1 centimètre cube de gaïacol ou de gaïac, et 5 centimètres cubes d'eau oxygénée.

3° On porte à l'ébullition. Le liquide ne doit plus alors donner aucune réaction, s'il s'agit d'une oxydase.

M. Carrière dit n'avoir jamais trouvé d'oxydases indirectes dans les urines de sujets sains et normaux. MM. Abelous et Biarnès sont arrivés à la même conclusion. Le sang normal, non coagulé, renferme, en grande quantité, des oxydases indirectes. En moyenne, on trouve de 18 à 24 centimètres cubes d'oxygène dégagé. Le sérum, après la coagulation, n'en dégage que 5 à 8 centimètres cubes. Le caillot semble donc conserver les oxydases, car, finement haché, il donne un dégagement de 16 à 20 centimètres cubes d'oxygène.

Le suc gastrique ne contient pas d'oxydases. Le lait de femme n'en renferme que des traces, mais d'après M. Joseph Bondi² (de Vienne) il se trouverait un ferment oxydant dans le liquide amniotique.

Nous étudierons les oxydases indirectes dans les liquides pathologiques, à propos des oxydases en pathologie.

Enfin, une question très discutée, est celle de savoir si les

1. G. Carrière. Sur la présence d'oxydases indirectes dans les liquides normaux et pathologiques de l'homme. *Soc. centrale de médéc.*, 23 juin 1899, p. 234 à 239. *Presse médic. Belge*, n° 29, juillet 1899. *Soc. Biol.*, 1899, 24 juin, t. LI, p. 561.

2. Joseph Bondi. Ueber Fermente im Fruchtwasser. Sur les ferments des eaux de l'amnio. *Vienne, Centr. bl. f. gynécol.*, n° 21, 1903

leucocytes contiennent des oxydases directes. Pour M. Brandenburg¹, les leucocytes polynucléaires donneraient la réaction du gaïac sans addition d'eau oxygénée, au contraire les leucocytes mononucléaires (lymphocytes moyens) et gros mononucléaires ne seraient pas capables de mener à bien cette réaction.

Cependant les recherches de MM. Enriquez et Sicard² ont abouti à des résultats assez différents de ceux obtenus par les autres expérimentateurs. Ces auteurs ont cherché à mettre en évidence, grâce aux réactifs de la première et de la seconde série, les ferments oxydants, soit directs, soit indirects, des humeurs et des tissus de l'homme et du chien, et ils sont arrivés aux résultats suivants :

I. Toutes les recherches, qui ont eu pour but de déceler, au moyen des réactifs de la première série (teinture de gaïac, paraphénylènediamine, hydroquinone, pyrogallol, gaïacol), la présence de ferments oxydants directs dans les humeurs de l'homme et du chien, ont échoué. Les auteurs se sont servi de la fibrine obtenue par battage du sang, à l'aide de petits balais en crins nickelés, suivant la méthode indiquée par M. Portier. La fibrine digérée avec de la trypsine a également donné des résultats négatifs. Il en a été de même pour les couches supérieures des globules blancs, prélevés au sein des plasmas humains oxalatés. On obtient aussi un résultat négatif pour les autres humeurs ou tissus de l'homme, étudiés *in vitro*, en présence de ces mêmes réactifs. Il en a été de même pour le sérum, le lait de femme récemment accouchée, la salive, les crachats, le pus, l'urine, la sueur, les larmes, le liquide céphalorachidien prélevé pendant la vie de l'individu. Il en a été également ainsi pour les tissus du poumon, du cœur, du foie, du pancréas, du corps thyroïde, capsule surrénale, rein, rate, cerveau, prélevés, de douze à vingt-quatre heures, après la mort.

1. Brandenburg. La réaction des leucocytes avec la teinture de gaïac. *Münchener Medizin, Wochenschrift*, 1900, n° 3, p. 183.

2. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme. Paris, 1902, Baillière, p. 65 à 73.

II. Toutes les recherches qui ont eu pour but de déceler la présence de ferments oxydants indirects, au moyen des réactifs précédents, et après adjonction d'eau oxygénée ou de térébenthine vieillie, ont donné des résultats positifs.

MM. Enriquez et Sicard ont constaté avec le gaïac et l'eau oxygénée, que ce sont les éléments leucocytaires qui fournissent la coloration la plus rapide et la plus intense, puis par ordre décroissant, les tissus du poulmon, du foie, du corps thyroïde de la capsule surrénale, du pancréas. Les tissus du cœur, de la rate, du rein n'ont donné qu'une réaction peu marquée.

Parmi les humeurs se placent, dans un ordre décroissant, le sérum¹, la salive, les crachats, la sueur. L'urine d'individus normaux ne donnent jamais de réaction positive. Les résultats de MM. Enriquez et Sicard concordent, sur ce point, avec ceux de Carrière.

MM. Enriquez et Sicard ont, de plus, constaté que la réaction bleue avec la teinture de gaïac et l'eau oxygénée est toujours positive, même après ébullition des extraits des tissus, ou des liquides en expérience, et même après calcination de certains éléments, comme les leucocytes ou les hématies. « Il est cependant vrai, ajoutent les deux auteurs, et cela démontre la présence des ferments oxydants indirects, que pour la plupart des organes (foie, rate, rein, cœur), toutes proportions respectives étant gardées, la teinte bleue était bien moins nette après qu'avant l'ébullition. Seuls, les leucocytes calcinés du sang four-

1. M. Bourquelot est d'ailleurs arrivé à un résultat analogue. Dans différentes communications. (*Soc. Biol.*, 26 mars 1898, p. 373 et 1^{er} mai 1897, p. 40, et 402, et 10 juillet 1897, p. 687. *J. Ph. et Ch.*, 6, t. V, p. 465 et VI, p. 426), et au Congrès international de Moscou, il dit avoir insisté sur ce fait, que le sérum sanguin renferme une substance oxydante du 4^e groupe; c'est-à-dire une substance « décomposant l'eau oxygénée de telle sorte, que l'oxygène qui se dégage peut se porter sur des corps en solution dans le liquide et les oxyder. » Mais ces substances ont besoin, pour exercer une action oxydante, de la présence d'eau oxygénée ou d'un peroxyde analogue.

« Il s'ensuit, ajoute M. Bourquelot, que tous les organes, tous les tissus, tous les macérés aqueux d'organes et de tissus, en un mot tous les liquides renfermant du sang ou du sérum sanguin, doivent colorer la teinture de résine de gaïac non récemment préparée. »

nissent une teinte bleue aussi intense que les hématies ou les leucocytes fraîchement recueillis. »

III. Les recherches qui ont eu pour but de déceler la présence de ferments oxydants directs (oxydases), au moyen des réactifs de la seconde série (aldéhyde salicylique), ont donné des résultats positifs. Les auteurs emploient un appareil spécial, qui leur permet l'extraction des gaz à la fin des expériences. Elles n'ont d'ailleurs porté que sur les tissus de deux organes, le poumon et le foie; elles ont démontré la présence d'oxydases directes dans ces deux organes chez l'homme.

Les auteurs ont fait de plus des expériences de contrôle. Ils ont pris 500 grammes de la solution pulpée de tissu pulmonaire et l'ont soumis à l'ébullition; l'expérience a été reprise dans des conditions semblables à celles qu'on avait remplies pour la solution non bouillie. L'analyse démontra qu'il n'y avait eu trace ni d'oxygène absorbé, ni de gaz carbonique éliminé.

Ferments glycolytiques. — On connaît depuis longtemps les processus d'oxydation qui s'effectuent dans le sang, lorsque ce liquide est répandu et exposé à l'air. Claude Bernard, le premier, a démontré que, dans ces conditions, le sucre disparaît. Les résultats des expériences de l'illustre physiologiste devaient, d'ailleurs être confirmés par les nombreux auteurs qui, après lui, ont repris la question.

Mais récemment, on a eu l'idée que cette disparition du sucre pourrait être due à l'action d'un enzyme. Plusieurs physiologistes se firent les défenseurs de cette idée nouvelle. C'est ainsi qu'en 1890, MM. Lépine et Barral, au cours de leurs expériences sur les transformations que subit le sucre du sang, trouvèrent que la glycolyse peut se produire, même lorsque le sang a été répandu. Du reste, la glycolyse devient beaucoup plus rapide à mesure que la température s'élève, mais elle ne s'effectue plus à 54°. Cependant l'état physique du liquide sanguin ne change pas d'une manière sensible, lorsqu'on élève la température de 50° à 54°. Or, à 50°, la glycolyse était encore évidente.

MM. Lépine et Barral¹ ont, de plus, constaté que le sang provenant de la veine porte, perd une quantité de sucre bien supérieure à celle que peut perdre la veine splénique, l'expérience étant faite dans les mêmes conditions.

M. Lépine avait remarqué que cette diastase glycolytique était fixée sur les globules blancs, d'où elle passait par diffusion dans le sérum. En centrifugeant le sang, et en lavant les globules avec la solution physiologique de chlorure de sodium, cette eau prenait des propriétés glycolytiques. M. Lépine² attribuait au pancréas la production de cette diastase, et il croyait qu'elle existait et fonctionnait dans le sang circulant. Les globules blancs n'en seraient, pour lui, que les détenteurs intermédiaires.

Plus tard, M. Arthus a démontré que la présence d'éléments figurés dans le sang n'était pas indispensable à ce processus de destruction du sucre. Il établit l'expérience suivante: il plaça du sang aseptique dans une cuvette stérilisée, et il le défibrina. Il maintint le sang à la température de 10°, pendant plusieurs jours, sans négliger de prendre toutes les précautions antiseptiques; et il constata que le sang continuait à perdre son sucre.

On est donc en droit de conclure à la présence d'une *oxydase*. De plus, le minimum d'activité est à 0°, le maximum de 40 à 50° et la mort se produit à 54°. Ce développement graduel est remarquable, parce qu'il coïncide exactement avec celui du ferment digestif du pancréas.

Seegen admet également la présence d'un enzyme destructeur du sucre. Il a étudié l'influence de la température sur la glycolyse, comme l'avaient fait les auteurs précédents, Lépine, Barral et Arthus.

D'après M. Arthus³, la diastase glycolytique ne fonctionnerait pas dans le sang en circulation⁴. On trouve, dans l'urine et

1. Lépine et Barral. *Ac. Sc.*, 23 juin 1890, 23 février, 22 juin, 25 mai 1891, *Revue de médecine*, t. XII, 1892, p. 486, 487. *Soc. Biol.*, 1891, p. 271. *Soc. Biol.*, 1892, p. 220.

2. Lépine. *Lyon médical*, 1889, p. 619; 1890, p. 83. *Ac. Sc.*, 8 avril 1890.

3. Arthus. *Soc. Biol.*, 1891, p. 65.

4. La question a été exposée avec lucidité dans le livre de M. Duclaux. (*Microbiologie*, t. II, p. 529). Nous reproduisons ici une partie de l'article

dans les transsudats, toutes les diastases qu'on sait exister dans les tissus, amylase, pepsine, présure, trypsine. Or, le transsudat péritonéal du cheval ne détruit pas son sucre. La glycolyse ne s'y produit, que lorsqu'on y ajoute du sang ou du sérum. L'urine ne contient pas non plus de ferment glycolytique, comme on peut le constater, en y ajoutant du sucre ou en y trempant quelques filaments de fibrine, qui ont la propriété de fixer les diastases, par un véritable phénomène de teinture. La fibrine, plongée dans du sang ou du sérum, transporte avec elle le pouvoir glycolytique dans les transsudats sucrés, où on l'introduit ensuite, et elle est rendue inactive par un chauffage à 60°. Or, après un bain d'urine, même, prolongé, elle ne devient pas active. La nature du bain n'y est pour rien, car si on a injecté dans les veines d'un animal, du sérum ou du sang contenant de la diastase glycolytique, l'urine de cet animal prend et communique à la fibrine des propriétés glycolytiques (Duclaux).

Origine de la diastase glycolytique. — Il n'y a donc pas de diastase glycolytique dans le sang en circulation. On en trouve lorsque le sang a séjourné quelque temps en dehors des vaisseaux.

Les *expériences d'Arthus* démontrent la vérité de cette assertion. Arthus prend un tronçon de jugulaire de cheval rempli de sang, le lie à ses deux bouts, et le suspend verticalement pendant vingt-quatre heures, afin de laisser déposer les globules. Puis, il pratique deux nouvelles ligatures, qui divisent le tronçon de jugulaire en trois parties : le tiers inférieur contient uniquement les globules rouges ; le moyen comprend la partie supérieure des globules rouges, les leucocytes, et les couches inférieures du plasma ; enfin, la partie supérieure contient les couches supérieures du plasma. En ajoutant ces trois liquides à du transsudat péritonéal de cheval, Arthus constate que la couche des globules rouges est inactive, celle du plasma très peu active. Au contraire, la couche moyenne est très active ;

1. L'oxydation de la glucose dans le sang a été récemment étudiée par M. L. Jolly.
(L. Jolly, Sur l'oxydation de la glucose dans le sang. *Ac. Sc.*, 9 novembre 1903, p. 771.)

or elle ne contient que les *globules blancs* en plus de ce que renferment séparément chacune des deux autres.

M. Arthus produit d'autres preuves; l'eau, qui favorise la destruction des globules blancs et la diffusion de la plasmase, favorise aussi celle de la diastase glycolytique. Le fait, d'ajouter de l'eau au sang qui contient des globules blancs, active la coagulation et la glycolyse. Il les retarde dans les liquides organiques dépourvus d'éléments figurés.

Enfin, si la glycolyse est due à une diastase que les leucocytes n'exsudent qu'au moment de leur mort, on devra voir le sucre disparaître lentement d'abord dans un sang qui sort de la veine, et plus rapidement ensuite, à mesure que la diastase deviendra plus abondante. C'est ce que confirme l'expérience¹.

Les ferments glycolytiques doivent-ils être rangés parmi les oxydases? Deux opinions opposées ont été formulées. M. Oppenheimer répond affirmativement à cette question. Plus tard, Spitzer² et Rohmann³ ont démontré que le sang est capable d'oxyder le glucose « *in vitro* ».

Le ferment oxydant du sang se trouve dans les globules blancs et on peut l'extraire, de ces globules isolés et desséchés, par la macération. Du reste, la propriété glycolytique n'est pas limitée aux globules blancs. On la trouve également, quoique à un degré moindre, dans les cellules du foie, du thymus, des glandes lymphatiques et de la muqueuse intestinale. D'ailleurs, les faits qui vont suivre tendent à prouver l'identification du ferment glycolytique et d'une oxydase. Kraus a pu démontrer que la glycolyse se produit avec absorption d'oxygène et dégagement d'acide carbonique; et Spitzer, que la glycolyse ne peut s'effectuer en l'absence d'oxygène. Mais l'opinion contraire est partagée par un certain nombre d'auteurs, qui se refusent à assimiler le ferment glycolytique à une oxydase. Ainsi M. Por

1. D'après Duclaux. *Traité de microbiologie*.

2. Spitzer. *Die Zuckerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe*. *Pflügers Archiv*. Bd, LX, p. 303 à 339, 1895.

3. Röhmann et Spitzer. *Ueber Oxydationswirkungen thierischer Gewebe*. *Ber. Ch. D. Ch. Ges.*, t. XXVIII, p. 572 à 587.

tier affirme que cette oxydase ne se trouve dans aucune cellule, sauf dans les globules blancs et qu'elle ne jouit pas du pouvoir glycolytique.

M. Lépine¹ n'admet pas l'identification. Il s'appuie sur les considérations suivantes :

1° L'alcool est capable de précipiter les oxydases ; il n'a pas cette action sur le ferment glycolytique.

Mais cet argument n'est pas exact. En effet Spitzer et Blumenthal sont arrivés depuis à précipiter, par l'alcool, le ferment glycolytique.

2° M. Lépine ajoute que le sang, privé d'oxygène par l'oxyde de carbone, est glycolytique, tandis que les oxydases n'agissent pas, en l'absence d'oxygène.

Spitzer a pu démontrer le contraire. En l'absence d'oxygène le sang ne possède point de pouvoir glycolytique.

3° Le ferment glycolytique, ajoute M. Lépine, est détruit à 58° et les oxydases ne sont détruites qu'à 100°.

Mais M. Slowtsoff² a pu préparer une oxydase d'une grande pureté, et perdant toute activité à la température de 50°.

4° Diverses substances sont oxydantes et non glycolytiques : telle la spermine de Poehl³. « C'est, dit M. Moreau, le seul argument qui persiste contre l'identité du ferment glycolytique et des oxydases. »

Nous nous rangeons à cette manière de voir, et nous pensons qu'il y a lieu de croire que la destruction du sucre, qui se produit dans l'organisme par un processus d'oxydation, est dû à une oxydase.

1. Lépine. Sur le ferment glycolytique. *Lyon médical*, 1897, t. LXXXIV, p. 363.

2. Slowtsoff, Zur Kenntniss der pflanzlichen Oxydasen. *Z. f. Physiol. Chem.*, Bd., XXXI, Heft. 3 et 4, S. 227.

3. Moreau. Les oxydases. *In. Journ. méd. Bruxelles*.

CHAPITRE VI

OXYDASES ANIMALES (INVERTÉBRÉS)

Ces ferments, chez les animaux autres que les mammifères, ont donné lieu à des expériences très nombreuses, faites notamment par MM. Abelous et Biarnès et Paul Portier. Nous en parlerons brièvement, car elles ne rentrent pas dans le cadre de notre travail. Le sujet a été, au reste, traité avec ampleur dans le travail de M. Paul Portier¹. D'intéressantes expériences ont été faites à Roscoff par MM. Pieri et Portier, qui ont recherché systématiquement l'existence des oxydases dans les différents groupes de la série animale, et les organes dans lesquels elles sont localisées. Leurs expériences ont porté sur les cœlentérés, les échinodermes, les vers. Chez les annélides, M. Portier constata surtout la présence d'oxydases dans le sang et à la base de la branchie.

M. Portier a étudié ensuite l'oxydase des crustacés ; il trouva que « le sang, et surtout les flocons de fibrine obtenus en battant le sang, ont montré les propriétés des oxydases ».

MM. Abelous et Biarnès² sont d'ailleurs, arrivés à des résultats presque identiques. Ils ont constaté que :

- 1° L'hémolymphe de l'écrevisse bleuit le gaïac ;
- 2° Elle colore en violet foncé, et très rapidement, le réactif de Röhmman et Spitzer (paraphénylènediamine). Ces deux auteurs obtiennent un résultat analogue avec les branchies. Le foie, quoique riche en oxydase, ne donne pas de coloration avec la

1. Paul Portier. Les oxydases dans la série animale, 1897, Paris, p. 28.

2. Abelous et Biarnès. Sur l'existence d'une oxydase chez les crustacés. *Arch. de Physiol.*, 1897, p. 277 à 283.

Existence d'une oxydase chez l'écrevisse. *Soc. Biol.*, 1897, t. IV, p. 173.

teinture ; ce phénomène est dû à la présence de substances réductrices abondantes ; mais peu à peu la coloration apparaît parce que les substances réductrices tombent au fond du tube ; en agitant le tube le liquide se décolore à nouveau.

3° Les extraits, dus à une macération dans l'eau chloroformée de branchies, foie, organes génitaux, ont donné :

a. Avec le gaïac un résultat positif.

b. Un résultat également positif, mais variant d'intensité, avec les organes, en employant le réactif de Röhmman et Spitzer.

En faisant bouillir au préalable la macération, on n'obtient plus aucune réaction.

4° Une macération faite, dans une solution aqueuse d'acide salicylique à 1/1000, n'a donné que des réactions lentes et atténuées. L'acide exerce, sur le ferment, une action destructive, car la neutralisation de l'acide ne restitue pas son activité à la solution.

5° L'addition de 4 volumes d'alcool à 95°, à l'hémolymph, détermine la formation d'un précipité qui, dissout dans l'eau, donne une liqueur très active.

6° La propriété oxydante se maintient à 60°, mais disparaît à l'ébullition. La température optima est de 50 à 52°. MM. Abelous et Biarnès concluent à l'existence d'un ferment oxydant ; ainsi se trouve expliqué le changement de coloration, que subit l'hémolymph au contact de l'air. Ces expériences permettent de conclure à la présence d'une oxydase directe.

Il existe également chez la langouste, une oxydase directe, dont MM. Abelous et Biarnès¹ ont étudié les caractères. Ils ont constaté que les acides très dilués exercent, sur la réaction, une influence plutôt favorable ; mais à dose élevée, ces acides gênent, et finissent par supprimer toute réaction. La neutralisation du milieu ne supprime pas l'action empêchante de l'acide.

En général les antiseptiques, tels que phénol à 1/100, sublimé à 1/1000, n'ont pas d'action empêchante.

1. Abelous et Biarnès. Sur l'existence d'une oxydase chez les crustacés. *Arch. Physiol.*, 1897, p. 281, et oxydase chez les crustacés. *Soc. Biol.*, 1897, t. II, p. 249.

Le fluorure de potassium à 1/100 retarde la réaction.

Enfin fait très important : l'action oxydante est accompagnée d'une absorption d'oxygène et de production de gaz carbonique; et le liquide est capable de brunir le pyrogallol. La réaction ne se produit pas, si on a préalablement fait bouillir l'extrait d'organe.

M. Paul Portier¹ a étudié ensuite l'oxydase des *insectes*, Il a pu déceler dans le sang, une oxydase qui est particulièrement facile à mettre en évidence lorsque ce sang est resté exposé quelque temps à l'air libre.

M. Dewitz² a montré qu'une oxydase joue un rôle important dans la métamorphose des insectes. Le phénomène de coloration qui se produit pendant la nymphose, serait dû à un ferment oxydant. Dewitz est même allé plus loin. Il a établi un rapport direct entre cette nymphose et le changement de coloration. Il en a conclu que la métamorphose elle-même s'accomplit sous l'influence d'une oxydase. De même, M. Biedermann a trouvé la tyrosinase dans les larves de *Tenebrio molitor*, et MM. Otto von Fürth et Hugo Schneider dans les chrysalides de *Deilephiles*.

Tout récemment M. Gessard³ a recherché la tyrosinase dans la mouche dorée, *Lucilia Cæsar* L. Ce ferment se trouverait à tous les stades du développement de l'animal; et il y jouerait un rôle, qu'on doit, d'après l'auteur, trouver analogue pour beaucoup d'insectes. M. Gessard a reconnu, dans la larve, la présence simultanée de la tyrosinase et de la tyrosine.

Dès lors, la métamorphose est possible, la tyrosine, ou quelque produit connexe, fournit le chromogène, que la tyrosinase utilisera dans les transformations successives de l'insecte. M. Gessard a également constaté la présence du ferment dans la nymphe et dans la mouche. Ainsi, chez la mouche dorée, à deux phases de la vie de l'insecte, la coloration des téguments

1. P. Portier. *Loc. cit.* p. 33.

2. Dewitz. Sur l'action des oxydases dans la métamorphose des insectes. *Soc. Biol.*, 18 janvier 1901, et t. LIV, p. 45.

3. Gessard. Tyrosinase de la mouche dorée. *Ac. Sc.*, 24 octobre 1904, n° 17.

est due à la réaction de la tyrosinase. D'après l'auteur, ces faits pourraient corroborer l'hypothèse qui attribue à la tyrosinase la production du pigment cutané de l'homme et des animaux.

M. Portier, en collaboration avec M. Piéri¹, a continué ses expériences, sur les *mollusques*.

C'est chez les mollusques acéphales qu'ils ont obtenu les réactions avec le plus de netteté. Ces auteurs ont démontré la présence d'une oxydase directe dans les branchies et les palpes des acéphales : ils ont constaté, en effet, l'action de ce ferment sur le gaïac, le gaïacol, l'hydroquinone. Ces auteurs sont même arrivés, par une technique spéciale, à obtenir des cristaux de quinhidrone, et ils ont constaté ensuite que ce sont les macérations chloroformées de branchies et de palpes qui fournissent les solutions les plus efficaces. Ces solutions donnent toutes les réactions des ferments oxydants. L'oxydase des branchies des acéphales est précipitable par l'alcool, et on constate qu'elle a des propriétés analogues à celles du ferment oxydant du latex de l'arbre à laque découvert par M. Bertrand. Enfin, d'après ces auteurs, le plasma et le sérum de ces animaux ne *contiendraient que des ferments oxydants indirects*.

Chez les céphalopodes, mêmes résultats : en effet M. Portier a constaté que le sang de sépia, battu en présence d'oxygène atmosphérique, prend une belle couleur bleue. Il se forme, en même temps, un précipité de fibrine : c'est donc une oxydase directe.

D'après M. C. Gessard², la macération de la glande du noir de la seiche renferme une oxydase, la laccase et, de plus, un autre ferment oxydant, n'agissant qu'en présence d'eau oxygénée et qui est, par conséquent, une oxydase indirecte.

Le même auteur³ est arrivé à préparer une *tyrosinase animale*,

1. Pieri et Portier. Présence d'une oxydase dans certains tissus des mollusques acéphales. *Arch. Physiol.*, 1897, p. 60 et sur la présence d'une oxydase dans les branchies, les palpes et le sang des acéphales, 1896, t. CXXII, p. 1314.

2. C. Gessard. Sur les oxydases des Seiches, *Ac. Sc.*, t. CXXXI, p. 631, 9 mars 1903.

3. C. Gessard. Tyrosinase animale. *Soc. Biol.*, 22 novembre 1902, t. LIV, p. 1032.

avec la glande du noir des seiches et des calmars. Il broya cette glande avec du sable, la traita par l'eau chloroformée, puis il filtra le liquide sur la bougie Chamberland; il reconnut que le liquide était riche en tyrosinase.

M. Gessard¹ a constaté, de plus, (nous en parlerons à propos des diastasolysines ou anticorps des ferments oxydants), que le sérum des animaux injectés avec la tyrosinase végétale, n'a pas d'action anti, vis-à-vis de la tyrosinase animale.

En Allemagne, MM. Otto von Furth et Hugo Schneider² ont étudié les tyrosinases animales, et démontré le rôle important qu'elles jouent dans la formation des pigments.

M. Giard³ a observé qu'on obtient avec la teinture de gaïac, un bleuissement immédiat et intense chez le *Botrylloïdes Cyanescens* et chez l'*Ascidia fumigata* Grube. Ce phénomène est d'autant plus intéressant que, selon la remarque de M. Giard, il constitue une double exception à la règle affirmée par M. de Rey Pailhade⁴, et d'après laquelle les tissus animaux ne bleussent pas la teinture de gaïac. M. Portier a repris cette étude sur l'*Ascidia mentula*⁵ et a obtenu des résultats positifs.

On voit, par ces quelques exemples, le rôle important que sont appelés à jouer les ferments oxydants chez les invertébrés. « Il est possible, disent MM. Enriquez et Sicard⁶ que les phénomènes de coloration, de mimétisme si curieux présentés par certains animaux soient dus, au moins en partie, à des ferments oxydants, dont la mise en jeu serait en dernière analyse sous la dépendance du système nerveux. » Cette ingénieuse hypo-

1. C. Gessard. Étude sur la tyrosinase. *Annales Institut Pasteur.*, t. XV, p. 593 à 614, n° 8, 25 août 1901.

2. Otto von Furth et Hugo Schneider. Ueber thierische Tyrosinase und ihre Beziehung zur Pigmentbildung. (Étude sur les tyrosinases animales et leur rapport avec la formation des pigments.) *Hofmeisters Beitrage. z. Chem. Physiol. u. Pathol.*, t. I, p. 229 à 242.

3. Giard. Sur l'existence chez certains animaux d'un ferment bleussant la teinture alcoolique de gaïac. *Soc. Biol.*, 22 mai 1896, p. 482, t. XLVIII

4. J. de Rey Pailhade. *Soc. Biol.*, t. XLVIII, 1896, p. 479.

5. P. Portier. Roscoff, 9 août 1897.

6. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme, Paris, 1902.

thèse se trouve justifiée par la découverte qu'a faite M. Philsalix d'une oxydase dans la peau de la grenouille verte.

LA LUCIFÉRATE. — La luciférase est connue grâce aux recherches de M. Raphaël Dubois. Les travaux de cet auteur ont démontré que l'agent actif de la production de la lumière, chez les animaux et les végétaux, est une substance présentant tous les caractères d'une zymase. M. Raphaël Dubois lui a donné le nom de luciférase.

Le même auteur¹ a établi que « la lumière physiologique n'est pas le résultat d'une combustion, ni même d'une oxydation lente, mais directe ». La fixation d'oxygène est nécessaire : elle se fait indirectement par l'intermédiaire de la luciférase, qui se comporte donc, sous ce rapport, comme un ferment d'oxydation. Mais il y a plus. Les organes lumineux des lampyres et les œufs contenus dans les ovaires de la femelle donnent, selon M. Raphaël Dubois, avec la teinture de gaïac une belle coloration bleue. « Il est vrai, ajoute l'auteur, que le sang du lampyre, comme celui de divers insectes, produit la même réaction. »

Le mucus lumineux, recueilli à la surface du corps des poissons morts, et traité par l'eau chloroformée donne, après filtration, la même réaction. « Ceci n'a rien de surprenant, dit M. Raphaël Dubois, puisque j'ai démontré que la cause de la phosphorescence était la même chez les animaux et les végétaux. »

Ces faits sont à rapprocher d'autres faits, constatés également par M. Raphaël Dubois², qui a observé qu'un grand nombre de composés organiques deviennent lumineux à chaud, et que d'autres sont lumineux à froid. Ces phénomènes découverts par Callaud, avaient été étudiés auparavant par Pelletier³, et Radzizewski.

1. Raphaël Dubois. Sur la luciférase, ou zymase phothogène des animaux ou des végétaux, *Ac. Sc.*, t. CXXIII, 1896, p. 653.

2. R. Dubois. Luminescence obtenue avec certains composés organiques. *Ac. Sc.*, t. CXXXII, p. 431, 1901.

3. Pelletier. *J. Ph.*, n° 7, p. 579, 1821.

Sont lumineuses à froid d'après Raphaël Dubois¹ : les essences de camomille, *romaria*, cumin, *illicium anisatum*, etc. L'essence qui donne le plus beau résultat est l'esculine (qui est un glucoside).

Il est donc probable qu'il y a, dans l'organisme animal, plusieurs ferments oxydants différents. Comme le fait remarquer le professeur Emile Bourquelot, il n'y a pas lieu d'en être surpris. En effet, il existe un grand nombre de ferments hydratants, et pour une même substance à hydrolyser, il y a autant d'actions hydrolytiques que de molécules simples, moins une.

Composition chimique des oxydases animales. — Les expériences de M. Paul Portier ont montré que les macérations, dans l'eau chloroformée, de branchies, d'*Artemis Exoleta* présentaient un pouvoir beaucoup plus énergique, par adjonction d'une petite quantité d'un sel de manganèse (sulfate). L'addition du sel de manganèse au liquide de macération, préalablement bouilli, ne donnait qu'une liqueur à peu près indifférente vis-à-vis des réactifs des ferments. Il semble, par conséquent, que le manganèse fait partie de la molécule des oxydases animales. Leur composition chimique ne semble pas différer, d'une manière sensible, de celle des oxydases végétales. Nous étudierons plus loin la composition chimique des ferments oxydants en général.

1. R. Dubois. Sur une lampe vivante de sûreté. *Ac. Sc.*, 15 juin 1903, t. CXXXVI, p. 1493.

CHAPITRE VII

CLASSIFICATION DES FERMENTS OXYDANTS. — MODE D'ACTION. COMPOSITION CHIMIQUE

Le professeur Bourquelot¹, nous l'avons vu, a établi une classification des substances oxydantes. Mais doivent être seuls considérés comme ferments oxydants, les corps oxydants dont le pouvoir se manifeste en présence d'oxygène libre ou combiné. Cette action doit s'exercer d'une manière catalytique. L'oxydase doit avoir toutes les propriétés des ferment solubles², plus celles de la classe qui la caractérise : l'action oxydante doit être accompagnée d'une absorption d'oxygène. L'oxydase doit être détruite par la chaleur et ne pas dialyser. Les ferments oxydants bleussent la teinture de résine de gaïac fraîche, soit directement (ferments oxydants directs ou oxydases), soit en présence d'eau oxygénée (ferments indirects de M. Bourquelot). Nous avons vu que les ferments indirects ont reçu des dénominations variées. Ce sont d'après M. Bourquelot par ordre d'ancienneté :

1° Sauerstoffüberträger (Schœnbein). Cette expression, dit M. Bourquelot signifie que la matière prend l'oxygène à un composé, par exemple à l'eau oxygénée, pour le céder à un autre. On peut objecter que l'expression pourrait aussi bien

1. Bourquelot. Remarques sur les matières oxydantes que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. *Soc. Biol.*, 1897, t. II, p. 402 à 406.

Remarques sur les matières oxydantes qu'on peut rencontrer chez les êtres vivants. *Journal Pharm. et Chimie*, 6, 1897, t. V, p. 465.

Remarques sur la nature oxydante des plantes vasculaires du *Journal Pharm. et Chimie*, 1899, t. IX, p. 390.

2. Les propriétés générales des ferments solubles ont fait l'objet en Russie d'un travail de Mrotschkowsky. (Zur Lehre von den nicht organisierten Fermenten. *Hyg. Rundschau*, t. I, p. 324, 1891.)

s'appliquer aux oxydases proprement dites qui transmettent l'oxygène de l'air aux corps oxydables ;

2° Oxydases indirectes. M. Bourquelot¹ a indiqué par cette expression que la matière n'est pas directement oxydante, puisque l'oxygène provient d'un autre corps. Le savant chimiste propose également le terme d'anaéroxydase ;

3° Peroxydase (Linossier)². M. Bourquelot s'élève à juste titre contre cette dénomination ;

4° Leptomine (Raciborsky).

Il importe de remarquer que cette propriété de décomposer l'eau oxygénée doit être réservée aux ferments oxydants, à l'exclusion des autres ferments. « On sait, dit M. Bourquelot³, que les ferments solubles hydratants tels que nous les préparons (diastase, pancréatine, émulsine) possèdent la propriété de décomposer l'eau oxygénée. Il paraît établi aujourd'hui que la dite propriété doit être rapportée à une substance étrangère, qui se trouve comme impureté dans ces ferments, c'est-à-dire une de ces substances que j'ai désignée sous le nom de ferments oxydants indirects. » C'est à Jacobson⁴ que l'on doit les expériences qui ont abouti à cette opinion.

Propriétés générales des oxydases. — Les oxydases sont, comme toutes les diastases, des corps éminemment instables. Elles sont, en effet, détruites à 60°⁵.

Action des antiseptiques. — Les antiseptiques passent pour retarder l'action des oxydases, mais le fait n'est pas prouvé. M. Effront⁶ pense que les différentes diastases appartenant à cette classe, sont plus ou moins sensibles à l'action des antiseptiques, et que c'est à ce fait qu'il faut attribuer les résultats

1. Bourquelot. Congrès de médecine de Moscou, *Journal Pharm. et Chimie*, 6, t. VI, p. 426, 1897.

2. Linossier. *Société biol.*, 10, t. V, p. 373, 1898.

3. Bourquelot. *Soc. Biol.*, 2 avril 1898, p. 381.

4. Jacobson. *Untersüchungen ueber lösliche Fermente*.

5. A. Gautier. *Ferments solubles*, p. 1624.

6. Effront. *Les enzymes et leurs applications*, Paris, Naud, 1899, p. 338.

négatifs de nombreuses recherches tentées sur des corps contenant, à n'en pas douter, des oxydases.

Enfin, M. le professeur Bourquelot¹ a prouvé, en 1896, que l'alcool ordinaire, même lorsqu'il est dans la proportion de 50 p. 100 en volume, n'entrave pas l'action oxydante du ferment des champignons. C'est ce qui ressort de l'expérience suivante qui est due au professeur Bourquelot :

A six portions de 5 centimètres cubes de solution aqueuse de tyrosine (extraite du *Russ. nigricans*) à 0,50 p. 100, on ajoute 10 centimètres cubes d'alcool renfermant 1, 2, 3, 4, 5 et 10 centimètres cubes d'alcool absolu, pour 10 centimètres cubes, puis on additionne chacun des mélanges de 5 centimètres cubes de ferment oxydant. Presque aussitôt, on voit apparaître, dans tous les tubes, la coloration rouge caractéristique de l'action du ferment. Cette coloration ne tarde pas à passer au noir, en même temps qu'il se produit un précipité de même couleur.

Action de la température. — De 0 à 50°, l'activité des oxydases paraît croître. Ces ferments sont détruits à 60°.

La plupart des oxydases semblent agir surtout sur les corps de la série aromatique : les phénols, les amines et leurs produits de substitution. Nous avons vu à ce sujet les remarquables travaux de M. le professeur Bourquelot.

Produits d'oxydation. — Ils sont encore mal connus. L'oxydation des corps de la série aromatique se produit, soit par une élimination d'hydrogène, soit par fixation directe d'oxygène. Mais il faut remarquer que cette oxydation n'est jamais très profonde.

L'action des oxydases n'est nullement spécifique, et la même diastase est susceptible d'agir sur des corps de nature très diverse.

C'est ainsi que M. Bertrand a démontré que la laccase agit indifféremment sur le pyrogallol (phénol triatomique), ou sur

1. Em. Bourquelot. Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons, II. Son action sur les phénols. *J. Ph. et Ch.*, 6, t. IV, 1896, p. 242.

l'hydroquinone (phénol biatomique). Néanmoins, la position des groupements substituants paraît jouer un rôle important. La position *para* semble favoriser la réaction.

Récemment M. le professeur Bourquelot¹ a démontré que « la réaction provoquée par un ferment oxydant indirect est la même que celle qui est provoquée par une oxydase proprement dite ». C'est ainsi que M. Bourquelot a reconnu que la vanilline donne, comme produit d'oxydation, la *déhydrodivanilline*, lorsqu'on la traite, soit par une solution de gomme qui contient une oxydase directe, soit par une macération de gruau qui est riche en anaéroxydase. MM. Bougault et Lerat avaient antérieurement démontré que le ferment oxydant de la gomme donne, avec la vanilline, de la déhydrodivanilline. La déhydrodivanilline est formée par la réunion de deux molécules de vanilline, avec élimination d'hydrogène.

MM. Bourquelot et Marchadier² ont fait des essais analogues sur la morphine à l'état de chlorhydrate, en employant, comme source d'anaéroxydase, de la macération de maïs moulu. Ils ont obtenu le même produit d'oxydation que celui qui est fourni par l'oxydase, et qui, comme l'a établi M. Bougault, est constitué par du *chlorhydrate d'oxymorphine* (chlorhydrate de déhydrodimorphine).

« Le phénomène de décomposition de l'eau oxygénée, disent MM. Bourquelot et Marchadier³ n'est pas le seul qui intervienne pour produire l'oxydation de la vanilline. Si, en effet, on emploie le bioxyde de manganèse, comme agent décomposant, on ne constate aucune modification du produit oxydable. Il faut donc admettre que l'oxygène dégagé, sous l'action du ferment, se trouve, au moins en partie, dans un état moléculaire différent de celui qui est dégagé sous l'action du bioxyde. »

1. Bourquelot et Marchadier. Étude de la réaction provoquée par un ferment oxydant indirect (anaéroxydase) sur la vanilline et la morphine. *J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juillet 1904.

2. Bourquelot et Marchadier, *loc. cit.*

3. Bourquelot et Marchadier. Étude de la réaction provoquée par les ferments oxydants indirects. *Soc. Biol.*, 28 mai 1904, p. 859, et *Ac. Sc.*, 6 juin 1904, t. CXXXVIII. p. 1432.

Composition chimique des oxydases. — Elle a fait l'objet d'un certain nombre de travaux d'ensemble, parmi lesquels nous citerons ceux du professeur Duclaux¹, de MM. Arthus², Effront³, de Schaer⁴, etc.

La composition des oxydases a provoqué de nombreuses discussions. Cette composition comme celle de toutes les diastases, est encore imparfaitement connue.

« En effet, lorsqu'on précipite une diastase, il se précipite en même temps un grand nombre d'impuretés, dont la nature vraie et la proportion, nous sont inconnues. C'est pour ces raisons qu'on n'est pas encore arrivé à préparer de diastases à l'état pur. Ce que nous considérons comme diastases n'est qu'un mélange plus ou moins actif de la diastase et de substance inerte. Nous ignorons en quelle proportion s'y trouve la substance active. Est-ce la proportion d'un millième, cent fois plus ou encore davantage ? L'incertitude la plus absolue règne à cet égard. Certains auteurs parlent de « diastases pures », mais il faut seulement entendre sous ce nom de la diastase qui a été précipitée plusieurs fois après dissolution dans l'eau.

« Si l'on met en parallèle différentes analyses de diastases avec celles d'une substance albuminoïde, on voit que les différentes diastases pourraient être dérivées du groupe des albuminoïdes, abstraction faite de leur haute teneur en oxygène. En général, les précipités diastatiques ont les propriétés chimiques des albuminoïdes⁵ ».

D'après M. Duclaux⁶, si on compare les résultats de toutes ces analyses avec ceux que l'on obtient quand on étudie les matières albuminoïdes, on trouve que ces diastases renferment

1. Duclaux. *Traité microbiologie*, t. II, diastases, toxines et venins, p. 565 à 588.

2. Arthus. *Nature des enzymes*, Paris, Jouve, 1896, les enzymes. Thèse Paris.

3. Effront. *Les enzymes et leurs applications*, Paris, Naud, p. 334 à 361.

4. Schaer. *Propriétés chimiques des enzymes*. *Schweiz. Wochenschrift für Pharmacie*, t. XXIX, p. 69 à 73. (Zürich). *Correspondenzblatt für Schweizer Aertzte*, t. XXI, p. 17 à 21.

5. Pozzi-Escot. *Loc. cit.*

6. Duclaux. *Traité de microbiologie*, t. II, diastases, toxines et venins.

beaucoup moins de carbone et beaucoup plus d'oxygène que les matériaux constitutifs des organismes vivants ; on est donc en droit de les considérer comme des matières albuminoïdes oxydées ; c'est ce qui explique qu'elles ne jouissent plus des propriétés des matières albuminoïdes et qu'elles renferment pourtant de l'azote.

De plus, il existe des espèces très voisines des diastases, qui sont même des diastases, mais auxquelles on donne le nom de toxines. Leur composition analytique est parfaitement connue. Certaines substances, qui sont des toxines, sont identiques, quant à leur action, à certaines diastases : la *spermine* est une vraie oxydase « L'analogie des toxines et des enzymes, dit M. le professeur Armand Gautier, résulte non seulement de leur composition et de leur analogie d'action, mais souvent aussi de leur origine commune, de leur altération facile et toute semblable, par une chaleur modérée, de la sensibilité très grande des toxines et des enzymes à l'action de l'air, qui les oxyde surtout en présence de la lumière. Cette analogie va plus loin encore : à la façon de presque toutes les toxines et de la plupart, sinon de tous les venins, les ferments solubles peuvent être impunément, ou presque impunément, absorbés par la voie intestinale, tandis que leur injection sous la peau ou dans le sang est fort dangereuse. » Donc par leurs propriétés communes, les toxines et les diastases se rapprochent des matières albuminoïdes. Cependant, certaines oxydases sont plutôt analogues aux gommes. M. Effront ¹ dit : « Dans la série des oxydases, il y a des enzymes découverts tout récemment qui paraissent être dépourvus d'azote. Ces matières sont plutôt analogues aux gommes ».

Mais, d'après M. Bertrand, pour une classe de diastases qui nous occupe spécialement, les oxydases, la propriété diastatique appartient aux principes minéraux de la substance et en l'espèce pour certaines oxydases doit revenir au manganèse. A propos de la nature intime, et de la constitution chimique des

1. Effront. Enzymes et leurs applications, p. 31.

ferments oxydants, nous nous trouvons en présence d'opinions divergentes. Pour les uns, les oxydases seraient des combinaisons organiques, albuminoïdes ou non, d'éléments minéraux, fer, manganèse, et ces derniers corps joueraient un rôle prépondérant dans le mécanisme de l'action de ces ferments. Pour les autres, les oxydases seraient simplement des substances albuminoïdes : globuline ou nucléoalbumine. En d'autres termes il y a deux théories :

1° L'agent actif dans l'oxydase d'après la première serait le métal, la substance albuminoïde ne serait qu'un « portemétal ».

2° L'oxydase d'après la seconde serait une substance albuminoïde, et agirait comme telle.

M. Bertrand s'est fait le défenseur de la première interprétation. Voyons les intéressantes expériences qu'il a instituées à ce sujet.

PREMIÈRE THÉORIE. — 1° *Oxydases à base de manganèse*. — Nous avons vu, en étudiant la laccase, que M. G. Bertrand¹ avait été frappé de l'extrême richesse, en manganèse, des cendres de laccase. C'est ainsi qu'en analysant les cendres de la laccase de l'Annam, ce chimiste a pu reconnaître que le manganèse forme 2 et demi p. 100 du poids des cendres.

Or les sels manganeux possèdent des propriétés oxydantes. M. Bertrand rapprocha ces faits, et en conclut que le manganèse contribue, pour une large part, à la puissance oxydante du ferment. En effet, certaines plantes, la luzerne par exemple, possèdent une laccase très peu active. Elles contiennent également une minime quantité de manganèse (environ 1/5000 du poids des cendres). Mais, si l'on y ajoute du manganèse, leur pouvoir oxydant augmente beaucoup et, chose remarquable, croît proportionnellement avec la quantité de manganèse ajoutée. Le manganèse, seul, est peu oxydant.

1. Bertrand. Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase. *Académie des Sciences*, 1897, t. CXXXIV, p. 1032. *Journal Pharm. et Chimie.*, 6, 1897, t. V, p. 545, 1^{er} juin.

Donc la diastase manifeste surtout ses propriétés oxydantes, en présence des sels de manganèse, et spécialement des sels à acides organiques. « Il y a là une idée nouvelle, comme le fait remarquer M. Duclaux, et il se pourrait que la conception se généralisât. » En effet, le rôle important que joue le manganèse dans le phénomène d'oxydation doit être rapproché d'autres faits analogues, à savoir l'importance du métal dans les phénomènes biologiques. « Par exemple, dit le professeur Duclaux, ne pourrait-on appliquer cette idée aux phénomènes de la coagulation du sang, et voir dans la chaux l'élément essentiel des diastases coagulantes. » M. Sicard¹ a signalé, à ce sujet, un fait qui se rapporte à certains caractères du sérum des purpuriques. On sait que, au cours de certains cas de purpura, la coagulation du caillot s'effectue en temps normal ; mais que la rétractilité ne se produit pas et qu'il n'existe pas d'exsudation du sérum. « Or, dans deux cas, l'addition, *in vitro*, d'une très petite quantité de chlorure de calcium, faite pendant que l'on recueille le sang goutte à goutte, a provoqué une rétractilité plus grande que dans les tubes témoins, vierges de toute addition calcique. Le chlorure de chaux n'a-t-il pu faire récupérer au ferment de la fibrine (plasmase de Duclaux) au moins une partie de son ancien pouvoir rétractile perdu, à côté de son pouvoir coagulant conservé² ? » Remarquons, de plus, que la présence du calcium est nécessaire à l'activité du lab-ferment, et du fibrin-ferment (Arthus et Pagès) et de la pectase (Bertrand et Mallèvre). Il semble donc que le manganèse fait partie de la molécule des oxydases.

Quel est le rôle du manganèse ? L'expérience semble démontrer que c'est à la combinaison, peut-être seulement au mélange de la laccase et du manganèse, qu'est due l'activité du corps. Pris isolément, chacun des deux composés n'a qu'une faible puissance.

1. Sicard. Caractères relatifs au sérum sanguin dans certaines variétés de purpura hemorrhagica. *Soc. Biol.*, 1^{er} juillet 1899.

2. D'après Enriquez et Sicard, les oxydations de l'organisme.

Oxydases artificielles. — Mais M. Gabriel Bertrand¹ est allé plus loin : il a recherché si certains sels de manganèse ne jouissent pas, par eux-mêmes, du pouvoir de transporter l'oxygène sur certains composés organiques. L'expérience a confirmé cette séduisante hypothèse.

Au cours de ses recherches sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase, M. Bertrand² avait été conduit à rechercher si les sels manganeux n'avaient pas, par eux-mêmes, une action oxydante, et s'ils n'étaient pas capables de fixer l'oxygène gazeux sur certains corps organiques.

Dans ce but, il a préparé et purifié un certain nombre de ces sels tant minéraux qu'organiques, et il y a dosé le manganèse. Il pouvait ainsi employer dans chaque expérience une quantité de sels correspondant toujours au même poids de métal.

Il introduisit alors dans un ballon à robinet de 250 centimètres cubes environ de capacité, et en suivant une technique particulière³ :

Hydroquinone	1 gramme.
Eau	100 centimètres cubes.
Manganèse	100 milligrammes.
(Sous forme de sel).	

Puis il soumit le tout à une agitation continue, à l'aide d'une roue hydraulique. Après un temps convenable, l'extraction et l'analyse du gaz contenu dans le ballon, lui permirent de constater et de mesurer la réaction oxydante.

Tous les sels manganeux, essayés par l'expérimentateur, possèdent la propriété de fixer l'oxygène libre sur l'hydroquinone. Ils se comportent de même, vis-à-vis du pyrogallol, du paramidophénol, de la résine de gaïac (acide gaïaconique) et

1. Bertrand, Sur l'action oxydante des sels manganeux et la composition chimique des oxydases. *Académie des Sciences*, 1897, t. LXXIV, p. 1355, 1897 et *Journal Pharm. et chimie*, VI, 1897, t. V, p. 545 et 97, VI, t. VI, p. 30.

2. G. Bertrand. *Ac. Sc.*, t. LXXIV, p. 1032, 1897.

3. G. Bertrand. *Ac. Sc.*, t. CXX, p. 266, 1895.

d'autres corps voisins. La solution prend une coloration différente, en rapport avec le composé organique mis en expérience. et l'intensité de cette coloration varie elle-même suivant l'acide du sel utilisé. Dans certains cas, il se produit un précipité cristallin (quinhydrone, purpurogalline, etc.), mais toujours le phénomène général est le même : le sel manganoux agit par sa présence, et c'est l'oxygène gazeux, contenu dans le ballon, qui se porte sur la substance organique. Le tableau suivant résume les résultats obtenus par M. G. Bertrand, avec l'hydroquinone. Après vingt-quatre heures d'agitation, le volume d'oxygène absorbé était :

Avec : Azotate de manganèse de.	1 ^{co} ,5
Sulfate —	1 ,6
Chlorure —	1 ,8
Formiate —	7 ,4
Benzoate —	15 ,3
Acétate —	15 ,7
Salicylate —	16 ,3
Lactate —	17 ,6
Gluconate —	21 ,6 ¹
Succinate —	22 ,1

« Si l'on veut admettre, dit l'auteur, que les sels de manganèse en solution aqueuse sont partiellement hydrolysés, c'est-à-dire transformés par fixation d'eau en un mélange d'acide libre et de protoxyde de manganèse ;



« on se rendra très bien compte du rôle des sels manganoux dans les expériences précédentes. »

On sait que le protoxyde de manganèse s'oxyde spontanément au contact de l'air. Au cours de cette oxydation, la molécule d'oxygène libre O^2 , est, d'après Bertrand, nécessairement scindée en deux atomes, atomes non saturés, et par conséquent

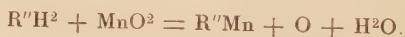
1. Des cristaux de quinhydrone ont apparu après deux heures, (deux expériences, $t = 18$). Le salicylate détermine aussi la production de quinhydrone, mais beaucoup plus lentement. Avec les autres sels, même avec le succinate, il ne s'en est pas formé. La nature de l'acide semble donc agir à la fois sur l'intensité et sur le sens de l'oxydation (G. Bertrand).

plus actifs : l'un d'eux se porte sur une molécule de protoxyde de manganèse pour donner du bioxyde :



tandis que l'autre peut se fixer indifféremment sur une nouvelle molécule de protoxyde ou sur un autre corps oxydable, tel que l'hydroquinone, qui, seul, résisterait au contact de l'oxygène moléculaire.

L'expérience a montré, en effet, qu'une solution d'hydroquinone contenant du protoxyde de manganèse en suspension donne à la fois, au contact de l'air, du bioxyde et de la quinone. Cette réaction doit tout d'abord se passer, quand on ajoute un sel manganeux à une solution d'hydroquinone. Mais alors, il y a présence de l'acide libre, du bioxyde de manganèse, et d'un excès du corps oxydable. Grâce à ce dernier, dont la chaleur d'oxydation s'ajoute à celle de formation du sel manganeux, il y a réaction entre l'acide et le bioxyde :



Un second atome d'oxygène se fixe sur une nouvelle quantité d'hydroquinone, et le sel primitif est régénéré. En effet, G. Bertrand a constaté que le bioxyde de manganèse, stable dans l'eau acidulée, s'y réduit aussitôt, en donnant un sel manganeux, quand on ajoute de l'hydroquinone. En même temps, cette dernière se transforme en quinone.

L'auteur en conclut qu'un poids déterminé de sel manganeux doit oxyder, aux dépens de l'air, un poids illimité d'hydroquinone ou de tout autre corps pareillement oxydable, si, comme on l'a admis plus haut, sa solution aqueuse subit une partielle hydrolyse ; et d'après G. Bertrand cette hydrolyse ne serait pas douteuse. « Il suffit, dit-il, pour s'en convaincre, d'abandonner à l'air une solution diluée d'un sel de manganèse : on voit se former, à la longue, un précipité brun de bioxyde. La réaction, très lente à la température ordinaire, est beaucoup plus rapide à l'ébullition. En outre, ce sont les sels dans lesquels l'affinité de l'acide pour le métal est la plus faible, c'est-à-dire les sels

à acide organique, et surtout ceux à acide organique de poids moléculaire élevé, qui sont les plus hydrolysables, et donnent le plus aisément un précipité de bioxyde. Ce sont ceux qui agissent le plus rapidement sur l'hydroquinone. »

Ces observations nous font donc concevoir les oxydases comme des combinaisons spéciales du manganèse, dans lesquelles le radical acide, probablement de nature protéique et variable suivant le ferment considéré, aurait juste l'affinité nécessaire pour maintenir le métal en dissolution, c'est-à-dire sous la forme la plus propice au rôle qu'il doit remplir.

Le manganèse serait donc, dans cette conception, le véritable élément actif de l'oxydase, celui qui fonctionne à la fois comme activeur et comme convoyeur de l'oxygène ; la matière albuminoïde, de son côté, apporterait aux ferments les autres caractères, c'est-à-dire ceux qui se manifestent par l'analyse élémentaire, l'action des réactifs (alcool, sels) et les agents physiques (chaleur, dialyse).

Dans le même ordre d'idées, M. Livache¹ a mis en lumière le rôle important que joue le manganèse dans certaines oxydations. L'auteur² avait précédemment démontré que certaines substances facilement oxydables, telles que les huiles siccatives, s'oxydent beaucoup plus rapidement, si on y introduit du manganèse, et ce dernier métal plutôt que d'autres métaux. M. Livache donne, de ce fait, l'interprétation suivante. L'oxyde de manganèse sert d'intermédiaire : il s'oxyde facilement à l'air, et cède l'oxygène à l'huile, qui sera ainsi oxydée. Le manganèse est donc activeur et convoyeur d'oxygène. Il joue un rôle identique à celui des oxydases de M. Bertrand. Le manganèse rentre alors dans cette catégorie d'« agents, dont l'intervention consiste à opérer seulement comme échelon intermédiaire, et capables de développer des réactions indéfi-

1. Livache. Du rôle du manganèse dans certaines oxydations. *Académie des Sciences*, t. CXXIV, 1897, p. 1520. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 6^e série, 1897, t. VI, p. 169.

2. Livache. *Académie des Sciences*, 3 décembre 1883.

nies », selon les paroles de M. Berthelot, et ce savant ajoute : « c'est ce que j'ai appelé des actions de présence ».

L'oxyde de manganèse, à lui seul, peut, d'ailleurs, jouer le rôle de ferment oxydant. M. Villiers a démontré que, lorsqu'un corps oxydable se trouve dans un milieu susceptible de fournir de l'oxygène, mais dans des conditions telles que l'oxydation ne commence pas encore, ou ne se produira que très lentement, l'addition d'une trace d'un sel de manganèse, suffit, dans un très grand nombre de cas, à déterminer, ou à accélérer très notablement la réaction. Pour le démontrer, on mélange une solution d'acide oxalique avec l'acide chlorhydrique ou azotique dilué ; ce mélange ne dégage pas de gaz. Mais si l'on ajoute une trace d'un sel de manganèse, le dégagement d'acide carbonique et d'azote commence, et se continue régulièrement jusqu'à disparition complète de l'acide oxalique, à la condition toutefois de remplacer, au fur et à mesure, l'acide oxalique qui cède son oxygène dans la réaction.

L'action du manganèse est comparable à celle d'un ferment, puisqu'il suffit de prendre, de ce métal, une quantité extrêmement faible pour avoir une action indéfinie. « Il y a donc lieu de distinguer, dit M. Villiers, les ferments minéraux. »

Dans l'expérience dont nous venons de parler, on peut remplacer l'acide oxalique par beaucoup d'autres composés de la série grasse : ils seront oxydés dans les mêmes conditions¹.

Oxydation du bolétole. — M. Bertrand² estime donc que le métal constitutif des oxydases est le manganèse. La récente découverte, qu'a faite le même auteur, de l'oxydation du bolétole, semble compliquer l'apparente simplicité de mécanisme des oxydations diastasiques.

M. Bertrand a constaté, en effet, que le bolétole (acide-phénol d'un rouge orange vif, en solution concentrée, et jaune en solution étendue) s'oxyde, avec production de couleur bleue,

1. D'après Gascard. Ferments solubles et métaux. *Revue médicale de Normandie*, 10 avril 1902, p. 149.

2. Bertrand. Sur le bleuissement de certains champignons du genre bolétus. *Annales Institut Pasteur*, t. XVI, p. 179, *Académie des Sc.*, 134, p. 425.

sous l'action d'une diastase, contenue naturellement dans les bolets. Mais l'auteur a reconnu que cette action oxydasique n'a pas la simplicité des autres réactions de même espèce. Pour que cette action s'effectue, il faut, en effet, la présence d'un métal alcalin sous forme de sel : métal alcalin, alcalino-terreux ou même magnésien. L'acide libre semble, en somme, ne pas s'oxyder, et l'oxydation paraît se faire sur ses sels.

Oxydases à base de cuivre. — Travaux de MM. *Bourquelot et Bougault*. — Ces deux auteurs¹ ont démontré en 1897, que les sels de cuivre possèdent une action oxydante. Ainsi, si on ajoute à du gaïac, du sulfate de cuivre étendu, avec une trace d'acide cyanhydrique il se produit un bleuissement marqué.

D'autre part, le gaïacol, le naphtol et le créosol, la vétratrylamine sont oxydés, au même titre que l'acide gaïconique. La présence d'acide cyanhydrique est nécessaire à la réaction. En effet, une solution concentrée de sulfate de cuivre bleuit le gaïac, mais à un certain degré de dilution, elle n'agit plus. L'addition d'une trace d'acide cyanhydrique fait immédiatement apparaître la coloration bleue. L'acide cyanhydrique est donc un bon adjuvant de l'oxydation. Une simple élévation de température agit dans le même sens. Le sulfate n'est pas le seul sel de cuivre susceptible de donner ces réactions. La plupart des autres sels de cuivre sont capables d'agir de la même manière. Les sels de cuivre rentrent donc dans la catégorie des nombreuses substances capables de céder, pour les oxyder, une partie de leur oxygène à d'autres corps. M. Bourquelot fait remarquer qu'il n'est pas rare de rencontrer des eaux distillées qui, additionnées de teinture de gaïac, bleuissent, quand on porte le mélange à 50°. Cette coloration est due, le plus souvent, au fait que ces eaux renferment une proportion infinitésimale de cuivre.

Lorsque l'on songe à quel degré de dilution, sous certaines

1. Bourquelot et Bougault. Sur quelques nouvelles réactions de l'acide cyanhydrique. Influence de cet acide et de la chaleur sur l'action oxydante du sulfate de cuivre. *Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 498. *Journal Pharm. et de Chim.*, 4, t. IV, p. 477, 1898.

influences, ces sels de cuivre peuvent encore manifester leurs propriétés oxydantes, il n'est pas téméraire de supposer qu'ils peuvent intervenir dans les oxydations organiques; en effet, leur présence est générale dans la plupart des êtres vivants. Rappelons que le sang des mollusques céphalopodes renferme du cuivre, qu'il est bleu lorsqu'il est aéré, et qu'il perd sa couleur en cas d'asphyxie.

Dans *quels groupes de substances oxydantes faut-il ranger les sels de cuivre?* L'expérience montre que les sels de cuivre se rapprochent, à cet égard, du sulfate d'indigo, c'est-à-dire des ferments oxydants. En d'autres termes, ils prennent de l'oxygène à l'air ambiant. « Il ne semble pas y avoir de différences essentielles, ajoutent les deux auteurs¹, entre ces réactions et l'oxydation du glucose par la liqueur de Fehling. On sait que, lorsque celle-ci est complètement décolorée, si on l'abandonne à l'air, elle ne tarde pas à se colorer de nouveau en bleu, le sel cuivreux reprenant de l'oxygène à l'air, et redevenant sel cuivrique; de sorte que le liquide peut oxyder de nouvelles proportions de glucose. »

M. Gascard², professeur à l'École de Médecine de Rouen, a répété les expériences de MM. Bourquelot et Bougault, à propos de la réaction qui consiste à utiliser, pour la recherche du sang, la coloration bleue que produit ce liquide, sur le mélange de teinture de gaïac et d'essence de térébenthine.

Voici ce que Gascard a observé : la teinture de gaïac (5 de résine, pour 100 d'alcool à 80°), seule ne se colore pas en bleu, même à la température de l'ébullition. A froid, elle bleuit instantanément, par addition de un millième de sulfate de cuivre, et au bout de quelques minutes, avec un dix-millième.

A chaud, un quarante millième de sel de cuivre suffit pour produire la coloration. Mais celle-ci est un peu différente : elle est dichroïque, rouge par transparence, bleue par réflexion. Avec la teinture additionnée de 1/3 d'essence de térébenthine

1. Bourquelot et Bougault, *Loc. cit.*

2. Gascard, Ferments solubles et métaux. *La Revue médicale de Normandie*, n° 7, 10 avril 1902, p. 150.

ozonisée, c'est-à-dire d'essence ayant subi l'action prolongée de l'air, la coloration se produit rapidement, à froid, pour un cinq cent millième de sulfate de cuivre, alors que le mélange de teinture de gaïac et d'essence de térébenthine se colore très lentement à l'air. La coloration se produit rapidement si on chauffe à l'ébullition, aussi la réaction doit-elle toujours être faite à froid.

Expériences de M. Sarthou. — *Les oxydases à base de fer.* — M. Sarthou¹, pharmacien aide-major à Orléansville, a extrait du *schinus molle*, ou faux poivrier, une oxydase qu'il a dénommée schinoxydase, et constaté la richesse considérable, en fer, des cendres, ainsi que leur pauvreté en manganèse. Il a alors supposé² que le fer pourrait bien être la cause des phénomènes d'oxydation. S'inspirant des travaux de M. G. Bertrand, il fit des expériences avec deux latex de *schinus molle* inégalement riches en fer, et constata que le pouvoir d'absorption d'oxygène par le ferment varie avec la teneur, en fer, de cette diastase. Il en a conclu que le fer joue, dans la schinoxydase, le même rôle que le manganèse dans la laccase, et que le fer existe à l'état organique³. La schinoxydase est de nature albuminoïde. La chaleur ne la coagule pas, mais elle détruit ses propriétés oxydantes. M. Sarthou⁴ a ajouté que sa composition la rapproche des nucléïnes, ou mieux de l'oxydase (genre laccase), que Slowtsoff a retirée de la pomme de terre et du chou. Cependant cette dernière oxydase ne contient que des traces de fer.

La schinoxydase agissant en milieu neutre, M. Sarthou pense que le *pouvoir oxydant des oxydases dépend plus de*

1. Sarthou. Sur une oxydase retirée du *schinus molle*, la schinoxydase. *Journal Pharmacie et Chimie*, VI, t. XI, p. 482 à 488. 1900.

2. Sarthou. Rôle que paraît jouer le fer dans la schinoxydase. *Journal Pharm. et Chimie*, 6, 5 mai 1900, t. XI, p. 583 à 589.

3. Sarthou. Sur quelques propriétés de la schinoxydase. Oxydase à base de fer. *Journal Pharm. et Chimie*, 6, t. XII, p. 104 à 108, 1900.

4. Sarthou. Contribution à l'étude de la nature des oxydases. *Journal Pharm. et Chimie*, 6, t. XIII, p. 464, 3 avril 1901.

la constitution de leur partie organique, que de la quantité de métal (fer ou autre) qu'elles contiennent.

Au point de vue du métal qu'elles renferment il y aurait donc plusieurs groupes d'oxydases ;

1° A base de manganèse (Bertrand) ;

2° A base de cuivre (Bourquelot et Bougault) ;

3° A base de fer (Sarthou).

Il est probable que d'autres métaux entrent dans la composition des oxydases. M. le professeur Bourquelot¹ pense « que la propriété de favoriser ces oxydations organiques qui appartient au manganèse, comme l'a montré M. G. Bertrand, au fer, comme l'avait pressenti M. Lépine, et comme vient de l'établir M. Sarthou, et enfin au cuivre, doit appartenir encore à d'autres métaux, et vraisemblablement à la plupart de ceux qui donnent plusieurs combinaisons avec l'oxygène ».

Nous trouvons, dans les travaux de M. Sarthou, une notion très importante, à savoir que :

1° Dans l'oxydase, le métal joue un rôle prépondérant ;

2° L'oxydase se rapproche, par sa composition chimique, des matières albuminoïdes.

C'est à cette opinion que nous nous rangeons. Ajoutons, à propos du fer, que c'est à la présence de ce métal, que M. Lagatu a attribué la casse du vin. Cet auteur prête aux ferments oxydants, dans le cas de casse, un simple rôle adjuvant, sinon nul, et regarde comme essentiel le passage, dans le vin, d'un sel ferreux à l'état de sel ferrique. Cette transformation déterminerait ainsi la précipitation de la matière colorante. Cette hypothèse a été vivement combattue par MM. Bouffard, Cazeneuve et d'autres auteurs. Nous avons vu, en étudiant les œnoxydases, qu'il fallait considérer comme inexacte la théorie de M. Lagatu. Nous pouvons cependant en tirer une conception très intéressante. Il paraît, en effet, rationnel d'admettre que, dans certaines conditions, la présence d'un métal oxydable est nécessaire pour permettre aux oxydases de poursuivre leur action. On est

1. Bourquelot, *J. Ph. et Ch.*, 1900, t. XI, p. 511.

amené à se demander si l'oxydase peut réellement absorber l'oxygène gazeux, et si le métal oxydable ne sert pas d'intermédiaire et ne serait pas, somme toute, constamment réduit par l'oxydase. A ce propos, M. Pozzi-Escot¹ fait remarquer que l'on connaît dans l'industrie les oxydases métalliques. « Il suffira de rappeler aussi le rôle, ajoute-t-il, que jouent le fer, le manganèse, l'urane, le cérium et surtout le vanadium, dans l'industrie du noir d'aniline. A. Guyard et G. Witz ont démontré que un deux cent soixante-dix millième de vanadium suffisait pour provoquer l'oxydation de l'aniline. »

Il y a donc là une idée nouvelle : les oxydases agissent en réduisant des corps, qui s'oxydent constamment. Ces faits peuvent être rapprochés de la théorie, que nous examinerons, des peroxydes de Bach.

Les différentes théories que nous avons vues, font jouer au métal le rôle prépondérant dans les fonctions de l'oxydase. M. Gaube va plus loin. Généralisant les faits signalés par M. Bertrand à propos de la laccase, il soutient que la propriété et l'énergie d'une diastase quelconque, est fonction de son squelette minéral.

M. Gascard² se range également à cette manière de voir. Il soutient que l'activité des ferments solubles est en raison de leur teneur métallique. On sait que l'hydroquinone peut être oxydée par des sels, même minéraux, de manganèse, comme Bertrand l'a démontré. L'action s'exalte quand on ajoute, à l'hydroquinone, de la laccase ; cette dernière est presque inactive, quand on la prive de ces sels. « N'est-ce pas ici la laccase, dit le professeur Duclaux³ qui aide l'action du manganèse, plutôt que le manganèse l'action de la laccase ? »

DEUXIÈME THÉORIE. — *Les oxydases se rapprochent des matières albuminoïdes.* — En faveur de cette idée, citons les tra-

1. Pozzi-Escot. Les diastases, Paris, Roussel, 1903, p. 51.

2. Gascard. Ferments solubles et métaux. *La Revue médicale de Normandie*, 10 avril 1902, n° 7, p. 147.

3. Duclaux. Traité de microbiologie, t. II, p. 744.

vaux de Slowtsoff¹ et de M. Spitzer². Slowtsoff trouva une lacase dans les tissus de la pomme de terre et du chou.

Il employa, pour isoler l'oxydase de la pomme de terre, une méthode combinée, de précipitation répétée à l'aide du sulfate d'ammoniaque, de dialyse et de précipitation, par l'alcool, du produit mis en liberté par le sulfate d'ammoniaque. Après un long séjour dans le dessiccateur, il put extraire l'oxydase avec de l'eau et il la précipita de nouveau avec de l'alcool.

Slowtsoff³ considère les corps, qu'on désigne sous le nom d'oxydases, comme des *combinaisons albuminoïdes* (l'auteur a trouvé, à l'analyse, 12,8 p. 100 d'azote, et 0,53 p. 100 de soufre) *contenant du manganèse*, mais il n'attribue néanmoins au métal qu'un rôle secondaire dans l'activité du ferment. Ces combinaisons sont plus ou moins stables, selon leur origine et les conditions de l'expérience.

MM. Abelous et Biarnès ont, comme nous l'avons vu à propos des oxydases animales, isolé, de la fibrine du sang, et de la rate, une globuline-oxydase qui donne la réaction de Bertrand, et la réaction de Röhmman. Mais cette globuline oxydase est inactive vis-à-vis du gaïacol, du glucose.

Spitzer⁴ range les oxydases des tissus animaux parmi les nucléoprotéides. Il base son hypothèse sur les faits suivants : les oxydases animales sont des substances solubles dans les alcalis. Les acides les précipitent ; elles contiennent du phosphore, du fer, et laissent un résidu de nucléine à la digestion peptique. Ces nucléoprotéides, que Spitzer a isolées du foie, du pancréas, du rein, du sang défibriné, oxydent la teinture de gaïac et décomposent l'eau oxygénée, donnent des réactions de

1. Slowtsoff. Zur Kenntniss der pflanzlichen Oxydasen. Z. *Physiol. Chem.*, Bd. XXXI, Heft 3 et 4, p. 227.

2. Spitzer. Die Bedeutung gewisser Nukleoproteide für die Oxydation der Zelle. *Pflügers Arch.*, Bd. LXVII, 1897.

3. Slowtsoff. *Loc. cit.*

4. Spitzer. Die Bedeutung gewisser Nukleoproteide für die oxydative Leistung der Zelle. *Pflügers Archiv.*, Bd. LXVII, p. 615.

Weitere Beobachtungen neber die oxydative Leistungen thierischer Gewebe *Pflügers Archiv.*, Bd. LXXI, p. 596, 1898.

synthèse colorante, oxydent l'aldéhyde salicylique, l'anhydride arsénieux ; ils n'oxydent pas les bases xanthiques. Ils jouissent, en même temps, de propriétés réductrices.

M. Brandeburg¹ considère également les oxydases animales comme des nucléoprotéides. Il soutient que la propriété, que possède le pus de bleuir le gaïac, est due vraisemblablement à l'action des nucléoprotéides, qui conservent leur activité, même en solution fortement diluée.

Par contre, Brandeburg est arrivé à extraire du foie, de la rate et du thymus, des nucléoprotéides qui, les conditions expérimentales restant les mêmes, ne colorent pas en bleu la teinture de gaïac. Il émit bien l'hypothèse d'un ferment qui serait indépendant de la nucléoprotéide. « On pourrait penser, dit-il, que la puissance oxydante que présente le pus n'est pas due à l'action de la nucléoprotéide, mais qu'elle est inhérente à l'action d'un corps ayant les propriétés d'un ferment. » Mais il repoussa ensuite cette hypothèse.

HYPOTHÈSE DE M. JACOBY. — M. Jacoby pense que les oxydases, aussi bien que les ferments en général, ne sont pas de nature protéique. Cet auteur estime que le ferment n'est pas une substance albuminoïde, mais qu'il est entraîné mécaniquement par les albumines, lors de leur précipitation.

Par la presse hydraulique, il a extrait du foie un liquide contenant diverses albumines, qu'il a séparées par précipitations fractionnées, au moyen du sulfate ammonique. Le ferment est entraîné par l'une de ces albumines, et on l'obtient débarassé de ces derniers corps, en le traitant par l'alcool et ensuite par l'acétate d'urane, en milieu alcalin. Jacoby prépara ainsi une substance colloïde brune, de réaction acide, soluble dans l'eau, non dialysable et non albuminoïde.

Expériences de M. Bourquelot. — Enfin le professeur Em. Bourquelot a démontré que certaines substances qui ne

1. Brandeburg. Sur la réaction des leucocytes sur la teinture de gaïac. Extrait de la deuxième clinique médicale de M. Gerhardt à Berlin. *Münchener medizin Wochenschrift*, n° 6, 6 février 1901, p. 183.

sont pas des albuminoïdes, et ne contiennent pas de métal se rapprochent des ferments oxydants¹. A cet effet, il décrit une expérience, dans laquelle le carmin d'indigo joue, en présence de l'air, le rôle d'oxydant en quelque sorte perpétuel, sans qu'il soit besoin d'ajouter un corps étranger ou de chauffer : il verse 50 centimètres cubes d'une solution aqueuse saturée d'hydrogène sulfuré dans un flacon de 150 centimètres cubes environ, puis il ajoute 1 centimètre cube de solution de carmin d'indigo à 1 p. 100 et il laisse reposer. Si la solution d'hydrogène sulfuré est récente, le liquide se décolore en l'espace de deux ou trois minutes, en même temps que se fait un dépôt de soufre. Il y a eu oxydation de l'hydrogène sulfuré, suivant l'équation.



L'oxygène ayant servi à cette oxydation provient de l'indigo qui est réduit et transformé en indigo blanc. Si l'on agite alors le mélange, il récupère sa couleur bleue primitive, l'indigo blanc reprenant de l'oxygène à l'air, pour redevenir indigo bleu. Si on laisse reposer de nouveau le mélange, on le voit se décolorer encore une fois en quelques minutes ; et ainsi de suite jusqu'à ce que l'hydrogène sulfuré soit détruit.

L'analogie se poursuit plus loin. M. Bourquelot a montré précédemment que de petites quantités d'acide sulfurique empêchent l'action du ferment oxydant des champignons sur la tyrosine. Il en est de même pour le carmin d'indigo. Si on ajoute seulement 10 à 15 centigrammes d'acide sulfurique par litre, l'action oxydante de cette matière sur l'hydrogène sulfuré est empêchée et le liquide reste bleu.

L'analogie serait complète, d'après M. Bourquelot, si l'activité du sulfate d'indigo était détruite à l'ébullition. Il n'en est pas ainsi, il est vrai, avec les solutions pures, mais il se pourrait que la disparition de cette activité se produisît en présence de certains corps étrangers, soit que sous leur influence il y ait

1. Bourquelot. Sur quelques propriétés du carmin d'indigo qui le rapproche des ferments oxydants naturels. *Soc. de Biol.*, 14 mai 1897, p. 453.

destruction profonde de l'indigo, soit qu'il se forme un composé s'opposant, comme l'acide sulfurique, à son action oxydante.

Travaux de M. Bréaudat. — S'inspirant à la fois des travaux de M. Bertrand sur la laccase, et de ceux de M. Bourquelot sur l'action oxydante de l'indigo, M. Bréaudat, pharmacien des colonies¹, a émis, sur la constitution chimique des oxydases, une idée nouvelle.

Le système de M. Bertrand ne lui paraît pas répondre aux faits, qui constituent l'histoire des ferments solubles oxydants. M. Bréaudat fait, à la théorie de M. Bertrand, les objections suivantes :

1° Elle n'explique pas la formation constante de gaz carbonique ;

2° Elle ne jette aucune lumière sur les actions des différentes diastases ;

3° Elle ne s'applique pas aux diastases qui ne contiennent pas de manganèse ;

4° Enfin les ferments solubles oxydants ne paraissent pas d'une composition aussi simple que le pense M. Bertrand. Raciborsky² a montré, en effet, que certaines plantes vasculaires³ contiennent deux matières oxydantes, précipitables par l'alcool ; l'une, localisée dans le parenchyme, et bleuissant directement la teinture de gaïac, l'autre, contenue dans la partie libérienne du faisceau vasculaire, et n'agissant sur cette teinture qu'en présence d'eau oxygénée. M. Bréaudat considère

1. Bréaudat. Sur la constitution chimique des ferments oxydants. *Annales d'hygiène et de médecine coloniale*, t. II, p. 365, n° 3, 1899.

Bréaudat. Sur la formation de l'indigo. *Académie des Sciences*, 14 novembre 1898, *Annales hygiène et médecine coloniale*, n° 4, p. 525, 1898 ; et nouvelles recherches sur les fonctions diastasiques des plantes indigofères. *Académie des Sciences*, t. CXXVIII, 1899, p. 1478. Molisch. Ueber die Sogenannte Indigogährung und neue Indigopflanzen. *Sitz. Ber. d. K. AK. der Wissenschaften*, Wien, Juli 98.

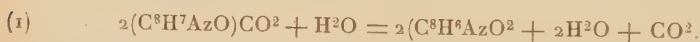
2. Raciborsky. Sur la localisation des matières oxydantes dans les plantes vasculaires. *Journal Pharm. et Chimie*, 1899, p. 387.

3. Bourquelot. Remarques sur les matières oxydantes des plantes vasculaires. *Journal Pharm. et Chimie*, 1899, p. 390.

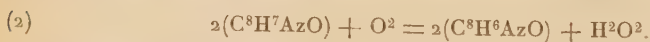
l'oxydase proprement dite comme un diéther carbonique d'indoxyle, représenté par la formule :



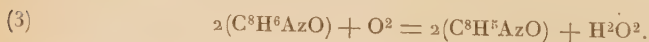
Voici comment ce corps fonctionnerait dans son rôle oxydant. Mis en présence d'un corps oxydable, le carbonate d'indoxyle serait décomposé instantanément en indoxyle et gaz carbonique :



L'indoxyle entrerait en solution dans le corps oxydable, ou se combinerait avec lui, s'oxyderait par agitation à l'air, et deviendrait indigo blanc, avec production d'eau oxygénée :



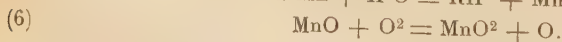
L'indigo blanc passerait lui-même à l'état d'indigo bleu, en donnant une nouvelle quantité d'eau oxygénée.



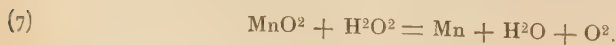
Et cet indigo bleu, en présence du corps à oxyder, l'hydroquinone par exemple, lui prendrait de l'hydrogène (comme le fait le carmin d'indigo en présence de l'hydrogène sulfuré), et redeviendrait indigo blanc, en même temps qu'il se produirait du quinone :



L'action pourrait donc se continuer indéfiniment. Mais, pendant ces transformations, le sel manganoux de M. Bertrand, ou un autre sel capable de jouer le même rôle, aurait été lui-même peroxydé d'après les équations connues :



Or nous savons que le bioxyde de manganèse ne peut se trouver en présence de l'eau oxygénée, sans la décomposer. Donc :



On voit que le protoxyde de manganèse se reforme constamment, pour donner du bioxyde qui décompose l'eau oxygénée, au fur et à mesure de sa formation. L'intervention du sel manganoux produit ainsi 3 atomes d'oxygène actif.

Voici les expériences *qui ont permis à M. Bréaudat de concevoir l'existence du carbonate d'indoxyle* :

1° Une solution de laccase, additionnée de chaux, reste limpide à froid. Si on chauffe, il se forme, un peu avant l'ébullition, un fin précipité de carbonate de chaux ;

2° On fait bouillir une solution de laccase. Il ne se produit pas de carbonate de chaux. Après refroidissement, on ajoute de l'eau de chaux et on fait bouillir une seconde fois. Il ne se produit plus de précipité. On peut donc dire que la *laccase contient un corps, dans la constitution duquel entre de l'acide carbonique*, et que ce corps est décomposable à une température voisine de 100°, non précipitable à froid par l'eau de chaux, et qu'il n'est pas un carbonate métallique. Les mêmes expériences réussissent avec la tyrosinase ;

3° De plus les expériences de M. Bréaudat tendent à prouver que :

α) Les actions combinées de l'air, de l'eau et de la lumière détruisent le corps producteur de gaz carbonique dans les oxydases ;

β) L'eau et la lumière seules ne suffisent pas ;

γ) La perte du pouvoir oxydant des oxydases coïncide avec la décomposition du corps producteur de gaz carbonique ;

4° Il existe dans la laccase, la tyrosinase et la solution de gomme, une substance contenant de l'anhydride carbonique. Cette substance se décomposerait rapidement à une température voisine de 100°, et lentement, en solution aqueuse, au contact de l'air et de la lumière, toute intervention microbienne étant écartée. En solution aqueuse, sa décomposition soit à chaud, soit à froid coïnciderait avec la disparition du pouvoir oxydant de ces diastases. Au contraire, en présence d'un corps oxydable, cette décomposition est le commencement de l'action oxydante de ces diastases. M. Bréaudat en conclut que la

solution productrice de gaz carbonique, qui possède les propriétés précédemment décrites est une oxydase proprement dite.

5° L'auteur fait ensuite l'expérience suivante :

Il prend trois ballons stériles contenant :

Le premier, de la tyrosinase ;

Le deuxième, de la laccase ;

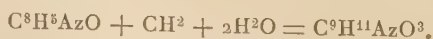
Le troisième, de la gomme arabique en solution.

Dans les trois, se forment des précipités nuageux qu'on soumet à la centrifugation. On abandonne à l'air, et l'examen microscopique montre des corpuscules bleus, présentant diverses réactions qui permettent de penser à la présence d'indoxyle dans la constitution des oxydases ;

6° L'auteur prend une solution de gaïacol, qu'il additionne de tyrosinase : une coloration rouge violacée se produit. Le mélange peut être décoloré par les différents réducteurs de l'indigo bleu ;

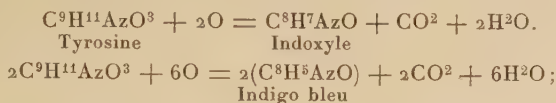
7° Avec une pipette, il aspire du gaïacol et une substance oxydante (laccase, tyrosinase, gomme), puis il agite : une coloration rouge se produit. Il fait le vide avec une trompe, le liquide se décolore, pour se colorer à nouveau, si on laisse entrer de l'air, etc. *Or M. Bourquelot a constaté le même phénomène pour l'action oxydante du carmin d'indigo.* M. Bréaudat en conclut que l'indigo existe dans le liquide coloré par l'action de la tyrosinase sur le gaïacol ; que cet indigo s'y trouve soit à l'état de solution, soit à l'état de combinaison avec cet éther de phénol ; que les phénomènes de coloration et de décoloration lui sont dus, enfin, qu'il est un élément oxydant actif.

Déjà, en 1877, Schunck avait démontré la connexion de la tyrosinase et du bleu d'indigo. Cet auteur a en effet prouvé qu'en remplaçant H par CH³, dans le bleu d'indigo, on arrive à la tyrosine :



Mais M. Bréaudat trouve plus rationnel de partir de la tyrosine

pour arriver à l'indigo, ce qui s'effectue par simple oxydation. En effet, si on ajoute de l'eau oxygénée à la tyrosine, et qu'on évapore lentement on obtient de l'indigo bleu :



1° La laccase a une action oxydante incontestable sur la tyrosine en milieu neutre, bien qu'il ne se manifeste aucune réaction colorée;

2° Deux ballons stériles reçoivent :

Le premier de la tyrosine, de la laccase, de l'essence de moutarde, le deuxième de la laccase et de la moutarde.

Au bout de dix jours, le deuxième ballon ne contient plus qu'un liquide inactif. Le premier ballon a conservé son pouvoir oxydant, et le garde longtemps; c'est parce que *la laccase, d'abord décomposée par la tyrosine, a dû se reformer, au fur et à mesure de sa disparition, par oxydation de la tyrosine*. En effet, si nous admettons que la laccase est représentée par la formule $2(\text{C}^8\text{H}^7\text{AzO})\text{CO}^2$, sa décomposition nous donne de l'indoxyle et de l'anhydride carbonique, et l'oxydation de la tyrosine commence.

Or, nous avons vu que



Par conséquent, nous sommes en présence d'une nouvelle production d'indoxyle et d'anhydride carbonique. Tous deux, à l'état naissant, se combinent pour reproduire le carbonate d'indoxyle, et ainsi de suite jusqu'à l'oxydation de toute la tyrosine. Remarquons enfin, que l'oxydation de la tyrosine donne de l'eau et de l'anhydride carbonique, comme le fait l'expiration pulmonaire.

M. Bréaudat en conclut que les oxydases, telles que la laccase, contiennent deux corps :

1° Une oxydase proprement dite qui forme de l'eau oxygénée;

2° Une oxydase indirecte, et décomposant l'eau oxygénée, qui pourrait être le sel manganeux. Elle possède également un pouvoir oxydant qui lui est propre (équation n° 6). Cette opinion est d'accord avec les résultats de Raciborsky, de Schœnbein, etc.

D'après M. Bréaudat, cette théorie offrirait l'explication d'une foule de faits restés mystérieux jusqu'à ce jour, celui, en particulier, de savoir pourquoi les cendres de certaines diastases oxydantes ne contiennent pas de manganèse : le rôle, que semble jouer ce métal de la laccase, peut, en effet, être tenu par un autre sel, dans une autre oxydase. Les oxydases (laccase, tyrosinase, gommes) répondent, dit-il, à une constitution unique, qui est celle du carbonate d'indoxyle, ou diéther carbonique d'indoxyle. Ce corps, facilement décomposable par les phénols et leurs dérivés, produirait de l'indoxyle puis de l'indigo qui, par ses transformations successives (oxydation et réduction), oxyderait directement ces phénols par déshydrogénation, donnerait de l'eau oxygénée et assurerait la continuité de l'action. Les oxydases verraient leur pouvoir augmenté considérablement par la présence d'oxydases indirectes, protosels métalliques facilement décomposables, ou toute autre substance capable de produire la décomposition de l'eau oxygénée, et de se reformer continuellement.

Les oxydases ont été également étudiées à l'étranger, notamment par Kastle et Lœwenhart¹. Ces deux auteurs considèrent les oxydases et les peroxydases comme de simples peroxydes organiques. Cette opinion n'est pas admise par K. Aso². Elle est également combattue par Bach et Chodat, qui donnent des oxydases, une théorie différente. Les hypothèses de K. Aso de Bach et Chodat au sujet des oxydases et des peroxydases ont d'ailleurs de nombreux points de contact.

Recherches de Bach et Chodat. — MM. Bach et Chodat, de

1. Kastle et Lœwenhart. Sur la nature chimique des oxydases. *Am. chem. Journal*, t. XXVI, p. 539 à 566, 1901.

2. Aso. On the chemical nature of the oxydase. *Bull. agric. coll.*, Tokio, 1903, SA).

Genève¹, proposent, au sujet de la constitution chimique des ferments oxydants, une interprétation quelque peu différente. Ils divisent les ferments, qui président aux processus d'oxydation dans les cellules vivantes, en trois groupes principaux :

I. LES OXYGÉNASES, corps albuminoïdes qui prennent l'oxygène moléculaire, avec formation de peroxydes.

II. LES PEROXYDASES, qui augmentent, d'une manière extraordinaire, la puissance oxydante des peroxydes. Les peroxydes seraient en effet par eux-mêmes inactifs, en raison de leur extrême dilution dans les liquides organiques. Ces auteurs considèrent *que les ferments désignés jusqu'à ce jour sous le nom d'oxydases* ne sont que des *mélanges d'oxygénases et de peroxydases*. On pourrait même arriver à séparer ces deux derniers corps.

III. LES CATALASES, qui décomposent l'eau oxygénée, avec dégagement d'oxygène. Tous les auteurs ne sont d'ailleurs pas d'accord sur les propriétés de ce corps. M. le professeur Bourquelot² estime que la catalase ne doit pas être rangée parmi les oxydases : « Quant aux catalases, dit-il, qui ne sont pas des agents d'oxydation, je ne m'explique pas pourquoi MM. Chodat et Bach les ont rangées parmi les oxydases ».

Mais examinons de plus près la théorie de Bach et Chodat.

I. Les oxygénases. — MM. Chodat et Bach³ désignent, sous le nom d'*oxygénases*, cette partie des oxydases qui n'est capable d'exercer une action oxydante, qu'en présence de peroxydases, ou de combinaisons contenant du manganèse. Dans les plantes, on trouve à la fois, d'après MM. Chodat et Bach, des oxygénases et des peroxydases. On les précipite simultanément par

1. Chodat et Bach. Sur l'état actuel de nos connaissances sur les ferments oxydants végétaux. *Biochemisches Centralblatt.*, Bd. I, n° 11, 12, 15 mai et 1^{er} juin 1903.

2. Bourquelot et Marchadier. Étude de la réaction provoquée par un ferment oxydant indirect (anaéroxydase) sur la vanilline et la morphine. *J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juillet 1904.

3. Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante V. Décomposition des soi-disants oxydases en oxygénases et peroxydases. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXVI, 1903, p. 606 à 608.

l'alcool concentré. Il n'est donc pas étonnant que le mélange de ces deux ferments ait été considéré, jusqu'à ce jour, comme un ferment unique. MM. Chodat et Bach ajoutent que les auteurs ne sont pas d'accord sur la manière dont se comportent, vis-à-vis de la chaleur, les ferments qu'on désigne sous le nom d'*oxydases*; et ce fait tiendrait précisément à ce que ces ferments sont composés de deux ferments, résistant inégalement à la chaleur. En effet, Woods¹ étudiant l'oxydase du tabac, l'a détruite par l'ébullition, et a constaté quelle est *régénérée*, par l'exposition à l'air. Mais si, quatre heures après la première ébullition, on fait bouillir à nouveau le suc de tabac, on lui fait perdre, d'une manière définitive, ses propriétés oxydantes. Woods et après lui Aso donnèrent de ce fait, l'interprétation suivante : il existerait, pour l'oxydase, un zymogène beaucoup plus résistant, vis-à-vis de la chaleur, que le ferment actif.

II. Peroxydases. — Ce sont des corps qui augmentent la puissance oxydante des peroxydes. Ces derniers sont, en effet, incapables, en solution très diluée, de bleuir le gaïac; mais si l'on ajoute au mélange un corps capable de les décomposer, aussitôt leur action oxydante se manifestera.

Déjà en 1856, disent MM. Chodat et Bach², le savant chimiste Schœnbein avait démontré l'extrême diffusion, dans le règne animal et végétal, de combinaisons organiques du genre des ferments. Ces combinaisons activent, à la manière de la mousse de platine ou du sulfate de fer, les peroxydes qui prennent naissance, pendant l'oxydation spontanée de différentes substances organiques (éther, alcool, huile de térébenthine).

C'est ainsi qu'il reconnut, que les solutions de peroxyde qui, à elles seules, ne colorent pas la teinture de gaïac, mènent à bien la réaction en présence de corpuscules sanguins ou de levure de bière³.

1. Woods. *U. s. dép. of agric. bull.*, n° 18, 17.

2. Chodat et Bach. *Erdmann s. Journ.*, t. LXV, p. 96, t. LXXV, p. 8, t. LXXXIX, p. 323. *Basl. Verh.*, I, 229; II, 9; III, 697; V, 34.

3. Chodat et Bach. Rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante, IV. Sur la peroxydase. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXVI, p. 600 à 605.

Ce fut Lœw¹ qui constata l'individualité des ferments activant les peroxydes. Linossier put extraire, du pus, le ferment activant l'eau oxygénée² et lui donna le nom de peroxydase. Bach et Chodat proposent de réserver le nom de peroxydase au ferment qui agit sur les peroxydes. M. Bourquelot³ trouve la dénomination impropre. En effet, la nomenclature a été établie pour les ferments hydratants, et « dans la création d'un mot doivent intervenir, à la fois, le nom de la substance sur laquelle agit le ferment, et la nature de l'action que détermine ce ferment »... « Ainsi le mot tréhalase désigne un ferment qui agit sur le tréhalose, et qui agit sur ce sucre en l'hydrolysant... Dans ces conditions, et en supposant qu'on ait appliqué les mêmes principes aux ferments oxydants, le mot *peroxydase* signifierait un ferment agissant sur les peroxydes, et agissant en les oxydant, ce qui est absurde, car il les réduit. Quant au mot *oxygénase* il désignerait un ferment qui agirait sur l'oxygène en l'oxydant⁴ ! »

L'hypothèse de MM. Bach et Chodat est séduisante. Le professeur Bourquelot⁵ a émis récemment une idée quelque peu différente : « Enfin, dit-il⁶, quelques propriétés, communes aux oxydases indirectes et aux oxydases proprement dites, paraissent encore relier entre eux ces agents d'oxydation. En particulier, la présence d'une assez forte proportion d'alcool (jusqu'à 50 p. 100) n'entrave pas leur action. D'autre part, de faibles proportions d'acide cyanhydrique les paralysent (observations de Schœnbein en 1868 et de Jacobson), et ils résistent à l'action de la chaleur plus longtemps que les ferments hydratants. Tous ces faits s'expliqueraient aisément, s'il était démontré que les

1. Lœw. *U. s. dép. of. agric.*, Rép., n° 68.

2. Linossier. *Soc. Biologie*, V, 373.

3. Bourquelot et Marchadier. *J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juillet 1904.

4. Bourquelot, *loc. cit.*

5. Bourquelot et Marchadier. Etude de la réaction provoquée par un ferment oxydant indirect sur la vanilline et la morphine. *J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juillet 1904, *Soc. Biol.*, 28 mai 1904, p. 859. *Ac. Sc.*, 6 juin 1904, t. CXXXVIII, p. 1432.

6. Se reporter à Bourquelot. *J. Ph. et Ch.*, 6, t. IV, p. 249, 1896.

aéroxydases sont, comme on peut le supposer, un mélange d'*anaéroxydases* et d'un autre ferment, ou tout au moins d'un peroxyde particulier ». M. Bourquelot admet « que les véritables ferments oxydants pourraient bien n'être que les ozonides, d'une espèce spéciale (en réalité des peroxydes), qui, après avoir cédé leur oxygène actif disponible aux corps oxydables, comme le fait la quinone, se reconstitueraient à l'aide de l'oxygène de l'air, qu'ils céderaient de nouveau et ainsi de suite ». — M. Bourquelot ajoute que « pour qu'il y ait décomposition incessante de l'ozonide reconstitué, l'intervention d'une anaéroxydase est nécessaire. *L'oxydase directe serait donc un mélange d'ozonide et d'anaéroxydase* ; le fait que les liquides renfermant des oxydases directes agissent toujours sur l'eau oxygénée se trouverait par là expliqué ¹ ».

Préparation de la peroxydase. — Jusqu'à présent, disent Chodat et Bach, on préparait les peroxydases de la manière suivante : on prenait un corps renfermant à la fois des oxydases et des peroxydases. Les peroxydases étant beaucoup plus résistantes à la chaleur, on chauffe le corps à une température suffisamment élevée pour détruire les oxydases.

Aso ² recommande la précipitation fractionnée, par l'alcool, des liquides contenant des oxydases et des peroxydases. La peroxydase est, en effet, assez soluble dans l'alcool. On peut encore intoxiquer l'oxydase avec du fluorure de sodium ou du silicifluorure de sodium, corps qui n'ont que peu d'action sur la peroxydase. Mais MM. Chodat et Bach ³ remarquèrent qu'il y a des plantes chez lesquelles la réaction de l'oxydase fait complètement défaut, mais qui contiennent, par contre, de grandes quantités de peroxydase. Ainsi les fruits du *cucurbita pepo* et les racines de *cochlearia armorica* rentrent dans cette catégorie. Pour le démontrer, ils conseillent l'expérience suivante : on hache finement des racines de *cochlearia*, et on les abandonne

1. Bourquelot, *loc. cit.*

2. Aso. *Bull. coll. agric.*, Tokio, t. V, 2, p. 233.

3. Chodat et Bach. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXVI, 1903.

pendant quelques heures. Puis, on les fait digérer quelques jours, dans l'alcool à 80 p. 100. On obtient un liquide rouge, qu'on décante. On lave de nouveau la masse à l'alcool à 80 p. 100, et enfin on l'extrait avec de l'alcool à 40 p. 100. On obtient ainsi des extraits présentant, d'une manière très prononcée, la réaction des peroxydases. On les comprime fortement dans l'appareil à vide. On les filtre, et on les précipite par l'alcool absolu. On n'obtient qu'une très faible quantité de substance. La peroxydase de *cochlearia armorica* est constituée par une masse hygroscopique, soluble dans l'eau, et ne présentant pas la réaction des matières albuminoïdes. La peroxydase brute contient toujours un corps réducteur, du genre des sucres, dont on la débarrasse en la dissolvant dans l'eau, et puis en la précipitant par l'alcool absolu; on répète, à plusieurs reprises, cette opération.

Propriétés. — Si on fait bouillir la solution de peroxydase avec de la lessive de soude, il s'échappe d'abord de l'ammoniac, puis une base à odeur de pyridine.

Les préparations les plus pures de peroxydases *ne renferment pas de fer*, mais *contiennent du manganèse et de l'aluminium*. On n'a pas pu découvrir sous quelle forme le manganèse est combiné.

La *peroxydase dialyse lentement*, mais d'une manière sensible. Comme l'avait déjà constaté Woods¹, la peroxydase, dont l'activité a été paralysée par l'ébullition, se régénère au bout de quelques heures. Par contre, en solution alcoolique, elle est définitivement détruite par la température d'ébullition de l'alcool. En l'absence de peroxydes, la peroxydase ne manifeste aucune espèce d'action oxydante. Lœw² soutient une opinion opposée; à quoi MM. Chodat et Bach répondent que l'opinion de Lœw est due peut-être à l'emploi, qu'il avait fait, de pyrogallol préparé depuis un certain temps : or, le pyrogallol, en vieillissant, s'oxyde partiellement, et contient par conséquent des

1. Woods. *U. S. Dep. of. agric. bull.*, n° 18.

2. Lœw. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2487.

peroxydes. De même, la teinture de gaïac préparée extemporanément n'est pas bleuie par la peroxydase ; on obtient, au contraire, la réaction bleue en employant une teinture vieille, même de quelques jours. La peroxydase active également tous les peroxydes qui résultent de l'oxydation des corps organiques par l'air¹.

III. La catalase. — Son existence a été établie d'abord par

1. Les dernières recherches de MM. Chodat et Bach paraissent devoir modifier les conclusions sur la peroxydase : il y aurait lieu peut-être de rayer la peroxydase du groupe des ferments solubles.

En effet, après avoir montré que la préparation de peroxydase, extraite des racines du raifort, ne renferme pas d'oxygénase, MM. Chodat et A. Bach. (*Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der lebenden Zelle, VIII, Ueber Wieskungsweise der Peroxydase. Recherches sur le rôle des peroxydes dans les cellules vivantes, VIII. Sur le mode d'action de la peroxydase. Bericht, d. Deutsch. chem. Ges., t. XXXVII, 16 avril 1904, p. 1342-1348, Analyse in Bull. Inst. Past., 15 juin 1904, n° 11*), font trois séries d'expériences. Dans la première, à 35 centimètres cubes de solution, contenant 1 gramme de pyragallol et 0^{sr},10 d'eau oxygénée, ils ajoutent des quantités croissantes de peroxydase (0,01 à 0,10) : la quantité de purpurogalline précipitée, recueillie après vingt-quatre heures, est proportionnelle à la quantité de peroxydase.

Dans la deuxième série d'expériences, le poids de peroxydase est constant (0^{sr},10), mais celui de l'eau oxygénée varie (de 0^{sr},01 à 0^{sr},10) : la quantité de purpurogalline est proportionnelle, en ce cas, à la quantité d'eau oxygénée.

Enfin, dans la troisième série d'expériences, la peroxydase et l'eau oxygénée sont en quantités constantes, et c'est le poids de pyrogallol qui change. La quantité de purpurogalline reste alors constante.

Il y a donc un rapport constant entre le poids de la peroxydase, celui de l'eau oxygénée décomposée, et celui de la purpurogalline produite. Tout se passe comme si, au lieu d'être un véritable ferment soluble, la peroxydase était un réactif banal, entièrement employé au cours de la transformation. En fait, il y a destruction réciproque de la peroxydase et de l'eau oxygénée, une partie de la préparation utilisée par les auteurs réagissant avec son poids environ d'eau oxygénée.

Il serait possible que la peroxydase ne fût pas une diastase.

Les dernières recherches de Bach et Chodat. (*Untersuchungen ueber die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. IX. Geschwindigkeit der Peroxydasereaktion. Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante. IX. Vitesse de réaction de la peroxydase*) n'ont pas permis de trancher cette question.

Il semble cependant qu'on puisse, jusqu'à preuve du contraire, considérer la peroxydase comme un ferment soluble. En effet, d'après MM. Bach et Chodat, la peroxydase se détruit rapidement et complètement en agissant, mais sa spécificité, son mode d'action, son altérabilité à la chaleur sont les caractères qu'elle partage avec les diastases, en particulier avec la présure, la catalase, le ferment protéolytique. Donc la peroxydase se rapprocherait plus des ferments solubles par ces propriétés qu'elle ne s'en éloignerait par d'autres.

Lépineois pour les tissus animaux¹. Ce n'est que deux ans plus tard, que Lœw² a démontré, comme le fait remarquer M. Bourquelot³, qu'il faut attribuer, à la présence d'un ferment particulier, la catalase, la propriété, connue depuis longtemps, que possèdent certains corps d'origine animale et végétale, de décomposer d'une manière catalytique l'eau oxygénée. Lœw considère donc la catalase comme une oxydase, alors qu'en réalité elle est une réductase. Il n'y a en effet, comme le fait remarquer le professeur Em. Bourquelot⁴, aucune raison de la considérer comme une oxydase. Lœw a donné à ce ferment le nom de catalase, parce qu'il a la propriété de décomposer l'eau oxygénée d'une manière catalytique. Lœw prépare la catalase en l'extrayant des feuilles de tabac, et en précipitant l'extract aqueux par un sulfate d'ammoniaque. La catalase a été étudiée par Chodat et Bach⁵ en Suisse. Nous en parlerons à l'occasion des réductases.

Conclusions sur la composition chimique des oxydases. — La question de la composition chimique des diastases est donc controversée, et il ne nous appartient pas de la trancher. Cependant, toutes les hypothèses auxquelles elle a donné lieu, ne sont pas inconciliables, et il nous semble qu'on peut, au sujet des oxydases, tirer les conclusions suivantes. Il y a des corps de nature chimique très simple, des sels de protoxyde de manganèse par exemple, qui semblent jouer le rôle de diastases, en provoquant, sous une faible masse, une action considérable. Mais pour le manganèse et les oxydases, on admet que le manganèse ne joue que le rôle d'intermédiaire. Les diastases seraient des dérivés plus ou moins prochains des albuminoïdes, et elles

1. Lépineois. Étude historique, clinique et pharmacologique des principales préparations organothérapeutiques. Thèse Doct. Pharm., Paris, 1899, p. 81 et 82.

2. Lœw. *U. S. Dep. of. agric.*, n° 68.

3. Bourquelot. *J. Ph. et Ch.*, 16 septembre 1904, p. 280.

4. Bourquelot. *J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juillet 1904.

5. Chodat et Bach. Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante, VI. Sur la catalase. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXVI, p. 1756 à 1761.

se rapprocheraient plus particulièrement des nucléoalbumines. Souvent aussi il semble qu'on doive les ranger dans la classe des nucléines ou des albuminoïdes. Il existerait entre ces corps chimiques simples et les enzymes bien des points communs ; et l'aptitude des sels de manganèse, de fer, des terres rares¹ serait due à l'existence d'un suroxyde instable. En présence de ces faits, il nous semble qu'il nous est permis de terminer la discussion en disant :

Les *diastases oxydantes* sont vraisemblablement *des corps, albuminoïdes contenant du métal*. M. Bertrand a, en effet, démontré que les sels minéraux de manganèse ne sont que peu oxydants. Mais si on prend des sels organiques, on constate que la puissance oxydante augmente. De plus, ce sont les sels chez lesquels l'affinité de l'acide pour le métal est le plus faible, c'est-à-dire les sels à acides organiques de poids moléculaire élevé, qui sont les plus hydrolysables, et agissent le plus rapidement sur l'hydroquinone. Il semble donc que l'association de la matière organique et du métal soit nécessaire pour former une diastase oxydante véritable. En effet si, comme nous l'avons dit, les sels de manganèse, seuls, sont peu oxydants, les laccases sans manganèse ne sont pas actives : il en est ainsi de la laccase de luzerne. On la rend active en y ajoutant du manganèse, et sa puissance oxydante est proportionnelle à la quantité de métal introduite.

Le métal est donc un élément nécessaire à l'activité de la diastase, puisque les sels minéraux seuls peuvent jouer le rôle de diastase et M. Bourquelot a montré que certains métaux ayant plusieurs degrés d'oxydation peuvent jouer le rôle d'oxydase.

Bien plus, comme nous le verrons plus loin, certaines solutions de métaux dans l'eau sont susceptibles de se comporter comme des ferments ; d'où le nom de *diastases inorganiques* qui leur a été donné.

1. Ce dernier point a été très bien mis en lumière (notamment pour le carbonate céreux) par les expériences de M. Job. (Activité de quelques sels de terres rares, comme excitateurs d'oxygène. *Ac. Sc.*, 5 janvier 1903, t. CXXXVI, p. 45. et *Ac. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1052, *Ann. Chimie et Phys.*, 7^e série, t. XX, (00).)

Travaux de M. A. Trillat. — Ces faits sont corroborés par les recherches de M. A. Trillat. En effet, cet auteur ¹ a démontré l'influence activante, qu'exerce une matière albuminoïde, sur l'oxydation provoquée par le manganèse. Dans ce but, il évalue le volume d'oxygène absorbé dans un temps donné, par une solution étendue d'acide gallique, en présence ou en l'absence de la matière albuminoïde choisie. L'introduction de ce nouveau facteur complique l'expérience ; il faut, en effet, tenir compte du degré de neutralité de la substance qui, séparément, pourrait, à la faveur d'une faible alcalinité, oxyder plus ou moins la solution d'acide gallique et créer ainsi des causes d'erreur. M. Trillat a étudié d'abord l'albumine du blanc d'œuf étendue ; la solution d'acide gallique était additionnée de l'albumine. Ce chimiste y ajoutait ensuite les sels de manganèse dissous, puis en dernier lieu, l'alcali. Les ballons à oxydation étaient agités chacun pendant le même espace de temps, puis laissés au repos, dans un local à température constante ; chaque série d'expériences comportait six témoins et six essais. Voici les résultats moyens d'un grand nombre d'expériences, faites par M. Trillat, toutes corrections faites :

Volume d'oxygène en dixièmes de centimètre cube, absorbé par une solution d'acide gallique en des temps donnés ;

Doses employées : acide gallique, 50 centimètres cubes au millième. Albumine fraîche de blanc d'œuf 0^{gr}100 ; chlorure de manganèse 0^{gr},02 ; soude 0^{gr},02 :

	Essais avec albumine.	Essais sans albumine.
Oxygène absorbé après une heure.	35	10
— — deux heures.	48	19
— — quatre heures.	54	28

L'action excitante de l'albumine est encore plus évidente, si l'on suit l'absorption de l'oxygène dès le début de l'opération. Les *doses croissantes d'albumine ne favorisent plus* l'oxydation, à partir d'une certaine limite. C'est ainsi que, pour une même

1. A. Trillat. Influence activante d'une matière albuminoïde sur l'oxydation provoquée par le manganèse. *Académie des Sciences*, t. CXXXVII, 11 janvier 1904, p. 94.

série d'essais, en faisant varier le poids de l'albumine de 1/100 à 1/1000 le maximum d'activité correspondait environ à la dose de 1 p. 100. L'action des paralysants : bichlorure de mercure, acide arsénique, acide cyanhydrique, formol, etc., expérimentés par M. Trillat, semble se manifester d'une manière très sensible quand il s'agit de l'albumine. D'autres albuminoïdes, comme celles du sérum de cheval et des colloïdes comme la gélatine, la dextrine et la gomme arabique ont donné des résultats très variables. Il y a lieu de remarquer avec M. Trillat l'action excitante de la gélatine commerciale purifiée, en raison de l'acidité qu'elle présentait et qui aurait dû la faire agir comme agent paralysant.

« Il est intéressant, dit M. Trillat, de rapprocher ces résultats de ceux obtenus antérieurement par M. G. Bertrand, qui a montré, par une série d'essais comparatifs, que le pouvoir oxydant du manganèse augmentait en même temps que le poids moléculaire de l'acide combiné au métal. » L'albumine a la propriété d'empêcher la précipitation du bioxyde de manganèse, même en présence d'une forte dose d'alcali. Si, à une solution étendue d'albumine, on ajoute successivement un sel de manganèse dissous et un alcali, le liquide brunit légèrement, mais il ne se forme aucun dépôt. La même expérience, faite en absence d'albumine, donne au contraire un abondant précipité. Il en est de même, si on intervertit l'ordre de la manipulation. Or, on sait que l'activité chimique de plusieurs substances diminue à mesure qu'elles se rapprochent de leur point de-coagulation ; c'est donc probablement à un phénomène semblable qu'il faut, d'après M. Trillat, attribuer, au moins en partie, l'action favorisante de l'albumine qui, en empêchant la précipitation du manganèse, maintient ce métal dans un *état colloïdal*, éminemment propice à l'oxydation.

M. Trillat a confirmé cette opinion par une expérience, qui consiste à comparer le pouvoir oxydant d'une solution alcaline, additionnée de chlorure de manganèse avec une solution semblable, mais contenant, en plus, une petite quantité d'albumine ; c'est cette dernière solution qui offre les propriétés oxy-

dantes les plus actives, vis-à-vis de l'acide gallique ou de l'hydroquinone. *L'association du métal, d'une base et d'un colloïde comme l'albumine, présente donc les conditions les plus favorables pour que le manganèse produise le maximum d'effet en un temps donné.* Il est presque inutile de faire remarquer que c'est dans un état d'association analogue, que ce métal se trouve dans la nature. En mettant à profit ces remarques, M. Trillat a pu préparer, comme nous le verrons, des liquides, dont les propriétés présentent des analogies remarquables avec celles des oxydases naturelles. Bien plus, M. Trillat¹ a reconnu que les *sels manganoux peuvent jouer le rôle d'oxydases, en présence d'un colloïde.* En effet, l'albumine, la gélatine et certains colloïdes non azotés, comme la gomme arabique, la dextrine, ont la propriété d'empêcher la précipitation des sels manganoux en présence d'un alcali. Cet état spécial du manganèse le place dans les meilleures conditions comme agent d'oxydation.

M. Trillat a préparé une véritable *oxydase artificielle* ; et il conseille d'employer la manière suivante : on fait une solution à 3 p. 100 d'albumine de blanc d'œuf très frais, avec de l'eau distillée bouillie. On filtre, et on ajoute 0^{gr},02 de chlorure manganoux dissous ; et enfin 0,1 p. 100 de soude ou de potasse, d'une solution titrée. Il faut avoir soin de faire les manipulations à l'abri de l'air. Il se forme un précipité blanc, qui se redissout immédiatement. Le liquide est ensuite réparti en ampoules. On peut, d'ailleurs, faire varier ces proportions. Pour que le manganèse se maintienne à l'état colloïdal, il est nécessaire que l'addition de l'alcali soit faite la dernière.

M. A. Trillat a pu établir, grâce à ses expériences, que de pareilles solutions qui contiennent à la fois le *manganèse*, l'*alcali* et l'*albumine* jouissent de certaines propriétés qu'on peut rapprocher de celles des solutions oxydasiques. En effet :

1° Exposée à l'air, la solution colloïdale du manganèse dans

1. A. Trillat. Sur le rôle d'oxydases que peuvent jouer les sels manganoux en présence d'un colloïde. *Académie des Sciences*, t. CXXXVIII, n° 5, 1^{er} février 1904, p. 274.

l'albumine, s'oxyde, brunit rapidement, en commençant par les couches superficielles ;

2° A l'abri de l'air, la solution colloïdale de manganèse ne donne pas (ou très peu) la réaction bleue avec le gaïac. Une coloration bleue intense se produit, dès qu'on permet l'accès de l'air ;

3° Agitée avec de l'hydroquinone, la solution forme de la quinone. Avec de l'acide pyrogallique, la solution donne de l'acide purpurogallique. Les résultats concordent avec ceux obtenus par M. Bertrand pour la laccase. M. Trillat démontre, de plus, que, pendant l'oxydation, *l'oxyde de manganèse albumineux a pris de l'oxygène à l'air, pour le fixer sur le corps oxydable, c'est-à-dire qu'il a joué le rôle d'oxydase, l'état colloïdal du manganèse favorisant cette action ;*

4° La formation du bioxyde de manganèse, dans la solution colloïdale du sel manganeux, et sa disparition peuvent être facilement suivies au moyen de la réaction, très sensible, donnée par le dérivé tétraméthylé du diphénylméthane ¹. Avec la solution fraîche, on n'obtient aucune coloration (absence du MnO^2) ; après aération, il se forme une coloration bleue (présence de MnO^2), que l'addition d'une substance oxydable fait disparaître (réduction de MnO^2), et qui reparait quand toute la substance est oxydée.

5° L'oxydation des solutions de substances à fonctions phénoliques se fait avec dégagement de gaz carbonique ;

6° On peut, dans certains cas, isoler la partie active de cette solution colloïdale de manganèse. La solution, obtenue avec la gélatine donne, par addition d'alcool, un coagulant qui, lavé et convenablement desséché, peut se redissoudre et présenter les mêmes réactions que la solution primitive.

7° La chaleur détruit la plupart des propriétés de cette solution colloïdale de manganèse. Chauffée pendant vingt minutes à 105°, la solution ne présente pas de coagulation apparente ; la solution reste claire, sans aucun louche ; mais exposée à l'air,

1. A. Trillat. *Ac. Sc.*, 18 mai 1903.

elle ne brunit plus ; elle ne donne pas la réaction du gaïac ou la donne peu, non plus que celle du dérivé diphénylméthane. A la longue, elle reprend cependant très lentement, une partie de ses propriétés.

8° L'action oxydante du manganèse est détruite à chaud, comme on le reconnaît, en comparant le pouvoir oxydant, vis-à-vis de l'acide gallique, d'une solution fraîche et de la même solution bouillie. Les rapports des volumes d'oxygène absorbés ont été, en effet, dans trois expériences :

Pour la solution fraîche.	45	38	47
— — chauffée	0	5	3

Les expériences de M. Trillat confirment donc l'hypothèse émise par M. Bertrand ¹, au sujet du rôle physiologique du manganèse : à savoir que la matière protéique, combinée au manganèse, doit maintenir le métal sous la forme la plus propice à son rôle d'oxydant.

1. Bertrand. *Annales agronomiques*, t. XXII, 1897, p. 385.

CHAPITRE VIII

LES RÉDUCTASES

Dans tout acte d'oxydation, il y a nécessairement une désoxydation concomitante, ne serait-ce que celle de l'air extérieur, lorsque l'oxygène est absorbé en nature. Si l'oxygène est emprunté à des substances qui le cèdent facilement, l'action d'une diastase oxydante peut produire un milieu réducteur. « C'est dans cet ordre d'idées, dit Duclaux ¹, qu'il faut faire, momentanément au moins, une place, dans la science, au philothion de M. de Rey Pailhade. Ce savant a, en effet, constaté que certaines cellules microbiennes, par exemple celles de la levure de bière, peuvent, lorsqu'elles sont mises en contact avec de la fleur de soufre, la transformer partiellement en hydrogène sulfuré. La formation de l'acide sulfhydrique aux dépens de ces éléments est exothermique, et il n'y a par suite aucune objection théorique à l'existence d'une diastase hydrogénante ».

Historique et priorité de la découverte. — Les diastases de réduction ont été découvertes par M. de Rey Pailhade.

Le philothion fut la première diastase décrite. Il agit sur le soufre comme un hydrogénant puissant ; et c'est précisément cette propriété remarquable qui amena ce chimiste à la découverte des hydrogénases. M. de Rey-Pailhade pense, en effet, qu'il y a non seulement des réductases, mais des hydrogénases. La découverte du philothion ne date que de 1888, mais déjà, en 1885, M. de Rey Pailhade ² avait démontré, qu'à la suite de l'in-

1. Duclaux: *Traité de microbiologie*, t. II, diastases, toxines et venins, p. 40.

2. J. de Rey Pailhade. Sur la formation d'hydrogène sulfuré dans l'organisme, à la suite de l'ingestion de quelques médicaments. Thèse Montpellier 1885 et *Bull. Soc. d'Histoire naturelle de Toulouse*, 8 mai 1885.

gestion de certains médicaments, du soufre en particulier, il se forme de l'hydrogène sulfuré dans l'organisme. M. de Rey-Pailhade a étudié le mode de production de l'hydrogène sulfuré dans l'organisme, spécialement dans le tube digestif, à l'état physiologique et pathologique. Le soufre qui est administré comme médicament, est transformé en hydrogène sulfuré. Le soufre, pris à l'intérieur, possède donc une action comparable à celle d'inhalations d'hydrogène sulfuré.

Le même auteur étudia également l'action du soufre, sur les solutions étendues des principaux liquides alcalins de l'organisme. Puis il examina, au point de vue qualitatif et quantitatif, la transformation en acide sulfhydrique du soufre en nature, lorsqu'il est mis en contact de certaines matières organiques en voie de fermentation, *enfin la formation de l'acide sulfhydrique à la suite de l'ingestion de sulfures alcalins*. L'absorption des hyposulfites alcalins doit également, dans certains cas, dit l'auteur¹, produire de petites quantités d'hydrogène sulfuré.

La question de la *priorité de la découverte du philothion* se pose. En effet, en 1885, nous l'avons vu, M. de Rey Pailhade² avait montré que le soufre, introduit dans l'organisme, se transforme en hydrogène sulfuré ; sa première communication ne date, il est vrai, que de 1888. Mais déjà J.-B. Dumas³ avait montré que la levure, broyée avec du soufre et délayée dans l'eau sucrée, donne de l'acide sulfhydrique.

M. Louis Olivier⁴, en 1888, démontrait que les organismes de la glairine et de la borépine, hydrogènent le soufre qu'elles contiennent, et ne l'éliminent pas à l'état d'acide sulfurique, comme le croyait Winogradski. D'après M. Olivier, le soufre,

1. De Rey Pailhade. Recherches expérimentales pour expliquer l'absorption du soufre par voie gastro-intestinale. *Société d'Histoire naturelle de Toulouse*, 1886, p. 116.

2. J. de Rey Pailhade. *Académie des Sciences*, 11 juin 1888. Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid.

3. J.-B. Dumas. *Annales de Chimie et de Physique*, 5, t. III, p. 92.

4. Louis Olivier. Expériences physiologiques sur les organismes de la glairine et de la borépine. Rôle du soufre contenu dans leurs cellules. *Académie des Sciences*, t. CVI, p. 1744, 18 juin 1888.

dans ces organismes, jouerait un rôle de comburant analogue à celui de l'oxygène, et il ne serait pas oxydé par les cellules. Or, c'est la théorie que devait développer plus tard M. de Rey Pailhade. Cet auteur¹ constata, en effet, en 1889, que le soufre et l'oxygène ont, pour certains tissus, des affinités parallèles. MM. Olivier et de Rey Pailhade ont certainement opéré d'une manière indépendante, et les savants s'accordent à reconnaître que la *priorité de la découverte du philothion appartient à M. de Rey Pailhade*. Telle est en effet l'opinion de M. Duclaux². En effet, M. Olivier n'a jamais fait aucune tentative pour isoler le ferment hydrogénant. D'ailleurs, le 18 juin 1888, M. Olivier³ avait annoncé, à propos de la sulfuraire, que la matière organique vivante produit de l'acide sulfhydrique avec le soufre libre, et avait donné le 25 juin des dosages d'acide ; M. de Rey Pailhade rappela alors qu'il avait signalé ces faits le 11 juin 1888, à l'Académie des Sciences, et le 16 juillet de la même année réclama la priorité de la découverte. Depuis 1888, M. de Rey Pailhade n'a pas cessé de faire l'étude chimique et physiologique de cette substance, travail qui, par des expériences très variées, l'a conduit à étudier une question de chimie biologique très intéressante : celle du *mécanisme de l'oxydation de la matière organique vivante*, oxydation qui est absolument nécessaire à tout élément anatomique vivant⁴.

Mais d'autres auteurs s'occupèrent également de la question. C'est ainsi que nous étudierons, au sujet des diastases réductrices, les travaux de M. Pozzi-Escot et exposerons différentes expériences de MM. Abelous et Gérard, Aloy, Ribaut, sur les processus réducteurs de l'organisme.

Enfin nous citerons la *catalase* de M. Lœw, que cet auteur avait considérée comme un ferment oxydant. Elle est en réalité

1. De Rey Pailhade. Recherches expérimentales sur le degré d'affinité de divers tissus pour le soufre. *Académie des Sciences*, 18 février 1889.

2. Duclaux. *Annales Institut Pasteur*, 1897.

3. Olivier. *Académie des Sciences*, 18 juin 1888.

4. J. de Rey Pailhade. Découverte du philothion.

une réductase, et comme nous le verrons, la même diastase, vraisemblablement, que le philothion.

Découverte du philothion. — Nous avons dit qu'en 1885, M. de Rey Pailhade avait été mis sur la voie de sa découverte, en faisant un travail sur la formation de l'hydrogène sulfuré dans l'organisme à la suite de l'ingestion du soufre¹. Il chercha quel était l'agent actif de cette hydrogénation, mais ne put isoler la substance². Ce n'est qu'en 1888, qu'il y parvint, et qu'il put démontrer qu'elle est une *diastase*.

« Le soufre pris à l'intérieur, dit-il³, s'élimine à l'état de sulfate; donc il existe, dans le monde organisé, un corps capable d'hydrogéner le soufre à froid. » Il constata ensuite que si on ajoute du soufre, à des cellules de levure de bière additionnées d'alcool, on observe la formation d'acide sulfhydrique. On obtient 1 milligramme d'hydrogène sulfuré par 100 centimètres cubes de liqueur. La levure contient donc une substance hydrogénant le soufre. M. de Rey Pailhade lui donna le nom de *philothion* et l'auteur démontra qu'elle avait les caractères d'un *ferment soluble*: en effet, sa température optima est de 35 à 40°. La chaleur détruit ces propriétés. Le philothion devient inactif par addition de chlorure d'ammonium, chlorure de calcium, etc. Enfin le savant démontra, en juillet 1888⁴, que la cellule de levure peut céder, à l'alcool méthylique, une substance active⁵.

Le philothion est très répandu: il existe dans le tissu musculaire, le foie de bœuf, le cerveau, l'intestin grêle du mouton,

1. J. de Rey Pailhade. Thèse Montpellier.

2. De Rey Pailhade. Recherches expérimentales pour expliquer l'absorption du soufre par la voie gastro-intestinale. *Société d'Histoire Naturelle de Toulouse*, 1886, p. 116.

3. J. de Rey Pailhade. Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid. *Académie des Sciences*, 11 juin 1888, t. CVI, p. 1683.

4. De Rey Pailhade. Nouvelles recherches physiologiques sur la substance organique hydrogénant le soufre à froid. *Académie des Sciences*, 2 juillet 1888, t. CVII, p. 43 et 198.

5. De Rey Pailhade. Sur un nouveau principe immédiat, le philothion et sur sa propriété d'hydrogéner le soufre. *Société Hist. Natur. Toulouse*, 4 juillet 1888.

le blanc d'œuf, etc. La bile n'en contient pas. M. de Rey Pailhade a également constaté la présence du philothion dans le règne végétal, (jeunes pousses d'asperges). Le philothion est engendré par la vie évolutive de la levure.

L'auteur conclut par ces mots : « Agissant comme une diastase, le philothion vient ajouter une preuve de plus à la théorie de fermentation de M. Berthelot. C'est le premier exemple connu, d'un corps, extrait d'un organisme vivant, doué de la propriété d'hydrogéner le soufre ».

PRÉPARATION D'UNE LIQUEUR ACTIVE HYDROGÉNANTE. — M. de Rey Pailhade a donné plusieurs formules de préparation, notamment le 30 mars 1892, à la Société d'Histoire Naturelle de Toulouse. On traite, dit-il, 100 grammes de levure de bière haute et pressée, par 120 grammes d'alcool à 45°. On agite le mélange pendant dix heures, puis on filtre. On obtient ainsi un liquide légèrement acide et imputrescible. Mais cette liqueur est très instable, et elle est précipitée par un grand nombre de réactifs : alcool à 90°, éther, phénols, acides, etc. Les sels neutres en poudre, le chlorure d'ammonium, le fluorure de sodium, l'urée donnent également des précipités. Il en est de même de l'eau oxygénée. Il se forme, en même temps, un dégagement d'oxygène. Une chaleur de 40° C. y produit, très vite, un abondant dépôt blanc ; le liquide séparé par filtration fournit la réaction de l'hydrogène sulfuré. On obtient aussi un précipité, mais plus lentement, en abandonnant la liqueur à elle-même, à une température de 15° C.

M. J. de Rey Pailhade modifia, plus tard, son procédé, et s'arrêta à la technique qui consiste à provoquer la plasmolyse des cellules-levure, à sec, par une substance soluble. M. de Rey Pailhade¹ emploie le chlorure de sodium.

M. Pozzi-Escot² préfère utiliser la méthode suivante : on traite 500 grammes de levure haute pressée, par 100 ou 150 grammes

1. De Rey Pailhade. Congrès de Turin, septembre 1901.

2. Pozzi-Escot. État actuel de nos connaissances sur les oxydases et les réductases, p. 42.

de saccharose en poudre ; on triture la masse en refroidissant. Bientôt la plasmolyse devient très vive, et il se produit une liquéfaction de toute la masse. On transvase, on ajoute un peu de thymol, et on laisse reposer deux heures. Pendant ce temps, la sucrase et la zymase de la levure agissent sur la saccharose, et provoquent une fermentation fort active, avec boursofflement de toute la masse. Cette fermentation terminée, on ajoute un peu d'eau et on filtre. On a ainsi une solution très active. Le même auteur a eu également de bons résultats, avec la glycérine pure. Si l'on veut obtenir une solution excessivement active, il faut précipiter la diastase et dissoudre le précipité dans une très minime quantité d'eau. D'après le même auteur¹, il ne faudrait pas se servir d'alcool pour précipiter la diastase, car il serait nécessaire d'en employer une trop grande quantité, mais utiliser, de préférence, les sulfates d'ammonium ou de magnésium. On pourrait aussi employer la méthode de Conheim et de Danilewsky.

Mais le *philothion* existe également dans les *tissus animaux*, et on peut l'en extraire. En 1893, M. de Rey Pailhade² conseilla d'employer l'alcool faible, pour extraire le philothion du foie du cheval. On peut faire également un extrait chloroformé. Nous ne nous étendrons pas sur la technique, qui est complexe. Nous verrons, plus tard, que MM. Abelous, Gérard et Aloy ont trouvé *dans les tissus* un ferment réducteur.

Réactifs. — On peut caractériser les diastases hydrogénantes à l'aide de plusieurs procédés :

1° *Par leur action sur le soufre en fleur.* — Elles le transforment en acide sulfhydrique, qu'on mettra facilement en évidence avec du papier plombique. Le papier noircit, en présence d'acide sulfhydrique, par suite de la formation de sulfure de plomb ; on peut ainsi déceler facilement, selon M. de Rey Pailhade, la présence de ferments hydrogénants.

1. Pozzi-Escot. Les diastases et leurs applications, p. 58 et 59.

2. De Rey-Pailhade. *Association pour l'avancement des Sciences*, Cession de Besançon, 1893.

2° *Par leur action catalytique sur l'eau oxygénée.* Cette action a été étudiée par M. Pozzi-Escot¹.

3° *Par leurs actions sur une solution équimoléculaire très étendue de perchlorure de fer et de ferricyanure de potassium,* qu'elles transforment en un mélange de bleu de Prusse et de bleu de Turnbull. Cette méthode, étudiée par M. Pozzi-Escot², n'est pas d'une certitude absolue.

ACTION DES RÉDUCTASES SUR LE GAÏAC. — Pour toutes les diastases, on admettait, jusqu'à ces derniers temps, qu'il suffisait de mettre en présence la diastase et la teinture de résine de gaïac, avec une trace d'eau oxygénée, pour que le liquide devint bleu, par suite de la formation du complexe gaïacosonide. D'après M. Pozzi Escot (³ et ⁴), toute une classe de diastases, les réductases, échapperaient à cette caractérisation. Bien plus, elles décomposeraient le gaïacosonide par réduction, et pourraient, par suite, s'opposer à la caractérisation des autres diastases par le gaïac. En effet, dans les recherches qu'il a faites sur la catalase, M. Osgard Løw a démontré que cette diastase, quoique décomposant énergiquement l'eau oxygénée, n'exerce aucune action oxydante sur l'acide gaïaconique. D'après M. Pozzi-Escot, cette anomalie aurait pour cause l'*action réductrice* des hydrogénases sur le gaïacosonide. Il en résulte que la teinture de gaïac ne peut donner aucune indication, dans les cas où l'on se trouve en présence d'hydrogénase.

1. Pozzi-Escot. Mémoire sur les propriétés catalytiques des hydrogénases. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 81. Propriétés catalytiques des hydrogénases. Identification de la catalase de M. Løw et du philothion de M. de Rey Pailhade. *Bull. de la Soc. Chim.*, [3], t. XXVIII, p. 280 à 288.

2. Pozzi-Escot. Sur les ferments réducteurs des tissus vivants. *Académie de Médecine*, 25 mars 1902, et *Bull. général de thérapeutique*, t. CXLIII, n° 20, p. 764. *Id.* Sur le commensalisme de ferments oxydants et réducteurs. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 1006.

3. M. Pozzi-Escot. Sur une importante cause d'erreur dans la recherche des diastases. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 479. *Bull. de la Soc.*, 1902, t. XXVII, p. 460, et *Annales et Revue de chimie analytique*, t. VII, p. 185, 1902.

4. Alliot et Pozzi-Escot. Sur le dosage des diastases. *Annales et Revue de chimie analytique*; sur le dosage des diastases. *Annales et Revue de chimie analytique*, t. VII, 15 juin 1902.

Dosage. — L'évaluation d'une quantité de diastase ne peut être faite qu'en mesurant l'action produite. On pourrait utiliser, par exemple, l'action catalytique qu'exercent les diastases hydrogénantes sur l'eau oxygénée; il serait possible ainsi d'obtenir des indications utiles par la mesure du volume d'oxygène dégagé au contact d'un excès d'eau oxygénée; ce procédé ne donnerait, cependant, que des mesures approximatives.

NATURE DU PHILOTHION. — Le philothion doit être, comme toutes les diastases du reste, un complexe moléculaire possédant de vives affinités, et chargé d'une somme relativement considérable d'énergie chimique. Le philothion est essentiellement caractérisé par ce fait, qu'il donne de l'hydrogène sulfuré avec le soufre libre.

M. de Rey Pailhade considère que le philothion correspond à la formule RH^2 , R étant un radical de composition encore inconnue, auquel les deux atomes d'hydrogène seraient faiblement unis. Dès lors, la formation de l'hydrogène sulfuré avec le soufre peut être représentée par l'équation suivante :



Les halogènes : chlore, brome, iode, détruisent le philothion instantanément et, suivant la formule :



PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DU PHILOTHION. — 1° *Action du philothion sur les métalloïdes de la famille du soufre.*

Nous avons vu l'action du soufre sur le philothion : il hydrogène ce corps, en donnant de l'hydrogène sulfuré. Cette formation de l'acide sulfhydrique peut être mise en évidence de bien des manières. Voici un procédé assez simple : on introduit, dans une fiole d'Erlenmeyer, de l'extrait actif de philothion¹. On y ajoute de la fleur de soufre, et on agite le mélange. Il se produit, presque aussitôt, de l'acide sulfhydrique, qu'on peut

1. Ces faits ont été confirmés par M. Duclaux. *Annales Institut Pasteur*, 1897, p. 287.

mettre en évidence, nous l'avons dit, en approchant, de l'ouverture, du papier imbibé de sous-acétate de plomb. Le papier noircit, par suite de la formation de sulfure de plomb. La quantité d'acide sulfhydrique produite est très variable, et dépend de circonstances diverses, notamment de la température.

Mais le philothion exerce une action semblable sur les autres métalloïdes de la famille du soufre. C'est ainsi qu'en 1894, M. Noé eut l'idée de rechercher si les tissus n'hydrogénéaient pas aussi le phosphore blanc. L'expérience a pleinement confirmé cette hypothèse. M. Noé a pu constater, en effet, la formation d'hydrogène phosphoré, lorsque les tissus sont en contact avec le phosphore blanc. Cet hydrogène phosphoré serait la source des intoxications des ouvriers qui manient le phosphore. M. Noé n'opéra pas avec les extraits des tissus.

Selon M. Pozzi-Escot, les métalloïdes voisins du soufre, le sélénium, le tellure, l'arsenic et le phosphore, seraient susceptibles d'être hydrogénés.

2° *Action de l'oxygène sur le philothion.* — M. de Rey Pailhade¹ pense que l'oxygène est capable de se combiner, à la température ordinaire, avec le philothion; si, en effet, on abandonne, à l'air, une teinture alcoolique de philothion, la liqueur perd peu à peu son activité diastasique. Si, par contre, on garde le liquide, après avoir chassé par un courant d'hydrogène,

¹. Contributions à l'étude du philothion. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 66; *Bull. de la Société d'Hist. Natur. de Toulouse*, 5 février 1902, p. 42 et 43; *Bull. de la Société chimique de Paris*, t. CXXVII, p. 346, 3^e série.

Oxydation de l'extrait alcoolique de levure de bière. *Bull. de la Société d'histoire naturelle de Toulouse*, 27 mars, 1^{er} mai 1889; Recherches expérimentales sur le philothion, son rôle physiologique probable dans l'absorption de l'oxygène par la cellule vivante. Masson, mars 1891. Nouvelles recherches sur le philothion. Son rôle physiologique dans les oxydations intraorganiques. *Société d'histoire naturelle de Toulouse*, 1892, p. 43; fait pour servir à l'histoire des oxydations intraorganiques montrant l'absorption de l'oxygène par les tissus vivants. *Bulletin de la Société d'histoire naturelle de Toulouse*, 1892, 7 décembre. Sur l'absorption de l'oxygène par les êtres vivants. *Soc. Hist. nat. Toulouse*, 4 mai 1893. Mémoire sur l'absorption de l'oxygène par les tissus vivants. *Bull. Soc. Hist. nat. de Toulouse*, 1893, p. 57. Sur l'oxydation des tissus. *Société d'histoire naturelle de Toulouse*, 2 juin 1897. Oxydations et réductions organiques, *Société d'histoire naturelle de Toulouse*, 7 juillet 1897.

d'azote ou de gaz carbonique, l'air qui se trouve placé au-dessus de la solution, cette dernière conserve beaucoup plus longtemps ses propriétés diastasiques. Cette action de l'oxygène peut se représenter par l'équation suivante :

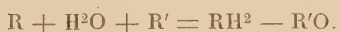


L'auteur estime que le philothion est détruit très rapidement par l'air atmosphérique. M. Pozzi-Escot pense que cette destruction n'est pas aussi prompte que le croit M. de Rey Pailhade; car il a pu, dit-il, conserver, dans un flacon en vidange, une solution de philothion pendant plus de deux mois.

D'après M. de Rey Pailhade le philothion existerait dans la plupart des cellules vivantes; mais l'oxygène le détruisant constamment, il serait nécessaire qu'il se régénérât d'une manière continue. Aussi M. de Rey Pailhade propose-t-il l'interprétation suivante: le philothion RH^2 a été transformé en R par suite de sa combinaison avec l'oxygène :



Puis il revient à l'état de RH^2 , par suite des actions simultanées de R et d'un corps oxydable R' sur une molécule d'eau :



Les éléments de l'eau sont donc dissociés; l'hydrogène se porte sur R pour reformer le philothion RH^2 , et l'oxygène se fixe sur la matière oxydable.

Le philothion jouerait donc, chose très remarquable, le rôle d'un agent oxydant; puis, grâce au concours de l'eau, il servirait d'intermédiaire permettant à l'oxygène libre de se porter sur la matière oxydable. La quantité d'oxygène absorbé, par cette voie indirecte, pourrait être assez considérable. Quant à la régénération du principe immédiat du philothion, elle ne serait pas sans exemple dans l'économie. « Cette action de l'oxygène sur le philothion, dit M. de Rey Pailhade, est d'une très grande importance. Elle semble appelée à jouer un grand rôle sur le fonctionnement de l'organisme. » Le philothion ou, plus exactement, les réductases, dans la cellule vivante, seraient

la porte, ou l'une des portes par lesquelles l'oxygène libre pénètre dans l'édifice cellulaire vivant. Les tissus consommant beaucoup d'oxygène, contiennent beaucoup de philothion, autrement dit, ont une large porte pour laisser entrer cet aliment indispensable.

3° *Action des agents physiques.* — La *chaleur* accélère l'activité des réductases jusqu'à 45°, température qui serait le point optimum du philothion. Au delà de 60°, la diastase perdrait son activité. Cependant, d'après M. Lœw, la catalase résisterait, pendant vingt secondes, à l'action de l'alcool absolu bouillant (c'est-à-dire à une température de 78° C.).

Les réductases seraient sensibles à la lumière. Elles suivraient la loi générale des diastases, en ce sens qu'elles se détruisent beaucoup plus activement à la lumière solaire directe, qu'à la lumière diffuse ou à l'obscurité. M. Pozzi-Escot¹ a cherché à étudier l'action de l'électricité; un courant suffisamment prolongé détruirait toute action diastasique.

ACTIONS RÉCIPROQUES DES OXYDASES ET DES HYDROGÉNASES. — Cette question a été étudiée à peu près exclusivement par M. de Rey Pailhade², et par M. Pozzi-Escot³. Mais on n'est pas encore fixé sur le mécanisme de cette action réciproque.

Les deux fonctions d'*oxydase* et de *réductase* semblent être *antagonistes*. Il paraît, en effet, logique d'admettre que les élé-

1. Pozzi-Escot. Actions du courant électrique sur les hydrogénases. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 678.

2. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion et de la laccase dans les graines en germination. *Académie des Sciences*, t. CXXI, p. 1162, 1895, 30 décembre. Sur l'existence simultanée dans les tissus animaux du philothion et de l'oxydase chargée de l'oxyder, *Société biologique*, 30 avril 1897, p. 334. Sur l'oxydation des tissus, *Société d'histoire naturelle de Toulouse*, n° 108, p. 3, 2 juin 1897. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. Brochure, Toulouse, imprimerie Lagarde et Sébille, 1902.

3. M. Em. Pozzi-Escot. Actions réciproques des oxydases et des hydrogénases. Contribution à l'étude du philothion. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, 1902, p. 66. Sur le commensalisme de certains ferments oxydants et réducteurs dans certains tubercules. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 1006, 1902. Réactions oxydantes et réductrices de la pomme de terre, *Académie des Sciences*, 1902, t. CXXXIV, p. 1256.

ments labils des deux sécrétions pourront entrer en jeu, et agiront réciproquement l'un sur l'autre; qu'il y aura combustion de l'hydrogène de l'hydrogénase, par l'oxygène de l'oxygénase; et que l'action se poursuivra jusqu'au moment où l'une des sécrétions aura été détruite. Nous avons à voir deux modalités de l'action réciproque.

1° *Action des oxydases sur les réductases.* — Elle a surtout été étudiée par de M. Rey Pailhade, qui a démontré que l'oxydase est capable de détruire la réductase, avec le concours de l'oxygène de l'air. C'est ainsi que, si on broie un tissu contenant à la fois une oxydase et une réductase, on ne retrouve plus au bout de quelques heures que le ferment oxydant : la réductase a disparu. Dans les graines en germination, le philothion est souvent détruit par l'oxydase. Cette destruction est certainement due à l'action combinée de l'oxygène de l'air et de l'oxydase.

M. de Rey Pailhade¹ a démontré, en effet, que :

1° La laccase, en présence d'oxygène, oxyde le philothion avec formation d'anhydride carbonique ;

2° La laccase seule, n'oxyde pas le philothion ;

3° L'oxygène seul, n'oxyde le philothion qu'avec lenteur.

Le philothion joue donc un rôle important dans la respiration de la plante.

M. de Rey Pailhade en conclut que *les oxydases agissent sur les hydrogénases et la détruisent par combustion.*

2° *Action des réductases sur les oxydases.* D'après M. Pozzi-Escot², si on fait réagir une réductase sur une oxydase, la réductase étant en grand excès, il pourrait y avoir *paralysie* de la fonction oxydasique.

Ce fait serait dû à une combinaison momentanée des unes et des autres diastases. Le composé instable, ainsi formé,

1. J. de Rey Pailhade. Rôles respectifs du philothion et de la laccase dans les graines en germination. *Académie des Sciences*, t. CXXI, 30 décembre 1895, p. 1162.

2. Pozzi-Escot. *Bull. Soc. Chim.*, 3, t. XXVII, p. 346, 1902.

se fixerait, sous forme insoluble, sur les matériaux solides qu'il rencontre, et s'éliminerait ainsi momentanément. En effet, les tubercules de dahlia, de pomme de terre, de topinambour renferment des oxydases. Une coupe de ces tubercules, sous l'influence de la teinture de gaïac, bleuit quand on l'expose à l'air. Mais le bleuissement n'est pas instantané. Au début, il ne se produit pas de coloration, le bleu se forme et disparaît; puis au bout d'une minute, la réaction prend subitement une grande intensité. Ces faits seraient dus à la présence, dans le tubercule, de *diastases oxydantes* et de *diastases réductrices*. Pour approfondir cette question de l'action réciproque, M. J. de Rey-Pailhade a fait réagir, l'une sur l'autre, une solution de réductase et une solution d'oxydase. Il emploie une technique qu'on peut résumer ainsi : On prépare une solution fluorée de philothion, qui est versée dans une bouteille, et filtrée. D'autre part on prépare de l'oxydase, en broyant des cotylédons de pois chiches, en germination depuis huit jours, dans leur poids d'alcool à 25 p. 100.

α. Dans un grand flacon A, est placé le mélange de 25 centimètres cubes de philothion et de 5 centimètres cubes d'oxydase.

β. Dans un petit flacon B, et de manière à ce qu'il soit complètement rempli, est placé le même mélange. On bouche avec soin.

γ. Dans un flacon C, on place 25 centimètres cubes de philothion, et 5 centimètres cubes d'oxydase, préalablement *chauffée* jusqu'à destruction complète de ce principe.

On agite les trois récipients pendant cinq heures. On constate alors, que le flacon A ne contient plus de philothion, tandis que les flacons B et C en contiennent une grande quantité. La destruction du philothion se fait tardivement dans le flacon C; où n'intervient que l'action de l'air.

L'auteur en conclut que :

1° Par les actions combinées de l'oxydase et de l'oxygène, le philothion s'oxyde rapidement ;

2° Par l'action seule de l'oxydase, le philothion ne se détruit pas ;

3° Par l'action seule de l'oxygène, le philothion ne s'oxyde que lentement.

Mais les expériences de M. de Rey Pailhade ne semblent pas absolument rigoureuses; en effet, la destruction de la réductase est-elle due uniquement à l'intervention de l'oxydase? De plus, le philothion est-il bien réellement détruit?

LOI DE L'ACTION RÉCIPROQUE. — Différents auteurs ont montré que les diastases oxydantes, extraites de la pomme de terre, ne manifestent aucune activité oxydante vis-à-vis de l'aldéhyde salicylique, que ce soit en milieu acide, neutre, ou alcalin. Ce fait singulier peut être dû à l'existence, dans le tubercule, de produits diastasiques qui sont antagonistes, d'une part des oxydases, d'autre part des réductases. Il se ferait un état d'équilibre entre les oxydases et les réductases.

Il existerait donc, entre les oxydases et les réductases un véritable *commensalisme*. Les *réductases* seraient les *modérateurs de l'action oxydasique*. Elles l'empêcheraient, tant qu'aucune action ne viendrait rompre l'équilibre; et d'après Duclaux, on ne pourrait séparer l'action oxydasique de l'action réductrice, les oxydases des désoxydases.

Les travaux de M. de Rey Pailhade ont fait en Italie l'objet d'une intéressante étude critique de M. G. Cosselini¹.

Présence de réductases dans les tissus vivants. — Les réductases existent dans tous les tissus vivants. M. de Rey Pailhade a, en effet, démontré que le philothion est un des agents les plus importants de la respiration.

1° RÉDUCTASES DANS LES TISSUS DES ANIMAUX. — M. de Rey Pailhade² décela, le 18 juin 1890, la présence du philothion dans le *pancréas d'agneau*. Dans ce but, il introduisit 10 grammes de bouillie de cet organe, traités au préalable par

1. G. Cosselini. Sur le philothion de Rey Pailhade et la zymase de Büchner. *Bull. chim. pharmaceutico.*, t. XL, p. 75 et 76.

2. De Rey Pailhade. Présence du philothion dans les tissus du pancréas. *Société d'hist. naturelle de Toulouse*, 18 juin 1890.

divers réactifs, dans des flacons à large col, qu'il ferma à l'aide de bouchons portant, à leur partie inférieure, un petit morceau de papier imprégné d'acétate de plomb. Le pancréas, seul, ne produisit aucun effet sur le papier à l'acétate de plomb; mais, en présence de soufre lavé, il y eut production immédiate d'acide sulfhydrique. Le pancréas et le soufre, avec addition d'alcool ou d'éther, donnèrent, aussitôt, de l'acide sulfhydrique en abondance. Le tissu pancréatique, traité par son poids d'alcool ou d'éther, ne dégagca, tout d'abord, que des traces d'acide sulfhydrique. En filtrant le mélange pancréas et alcool, on obtint un liquide qui, additionné d'un peu d'éther saturé de soufre, ne produit presque pas d'acide sulfhydrique. Ces expériences prouveraient que le tissu de pancréas contient du philothion en quantité notable. M. de Rey Pailhade démontra ensuite que *tous les tissus animaux contiennent du philothion*, ce qui, d'après lui, permet d'expliquer tous les phénomènes de réduction qui s'effectuent dans l'organisme, comme, par exemple, la transformation par l'organisme animal vivant, du ferricyanure de potassium en ferrocyanure.

« D'une manière générale, dit M. de Rey Pailhade¹, les matières ingérées par les animaux, sont excrétées sous une forme plus oxydée; on connaît cependant des cas de réduction : la transformation du ferricyanure de potassium en ferrocyanure en est un exemple remarquable. L'étude chimique de ce phénomène, montre qu'il se produit avec la plus grande facilité en présence de ce corps, ou d'association de corps susceptibles de donner de l'hydrogène : or, le philothion qui cède de l'hydrogène à l'oxygène, au soufre, au carmin d'indigo, etc., est admirablement constitué pour produire la réduction du ferricyanure. Le nouveau corps formé, le ferrocyanure n'étant pas oxydable par l'organisme vivant, ce phénomène se constate avec facilité ».

La présence du philothion était donc mise en évidence dans les tissus animaux². M. de Rey Pailhade démontra le rôle im-

1. *Loc. cit.*

2. J. de Rey Pailhade. Recherches expérimentales sur le philothion, prin-

portant que joue ce ferment dans l'absorption de l'oxygène par la cellule vivante. Nous reviendrons sur ce point si important, à propos de la physiologie des ferments réducteurs.

M. de Rey Pailhade¹ poussa plus loin cette étude, et le 30 mars 1892, il décéla la *présence du philothion dans les tissus desséchés* : c'est ainsi que la poudre de levure, mélangée avec son poids de soufre, donne un dégagement d'acide sulfhydrique abondant.

Le tissu musculaire, découpé en tranches très minces, et séché à l'air, à la température ordinaire, se comporte comme la levure de bière².

Lorsque les poudres de levure et de tissu musculaire cessent de dégager de l'acide sulfhydrique, on obtient une nouvelle production marquée de ce gaz, en les mélangeant avec du soufre. Mais si les poudres sont restées longtemps à l'air, elles ne donnent plus d'acide sulfhydrique avec le soufre « et il ne peut en être autrement, dit M. de Rey Pailhade, car j'ai prouvé que l'oxygène libre détruit le philothion ».

Il n'y a pas que le tissu musculaire qui renferme du philothion. En 1898, M. de Rey Pailhade³ démontra, qu'en découpant divers tissus animaux en lanières minces, ou en petits fragments, et en les desséchant rapidement à basse température, (35 à 40°) on obtient des matières qu'on peut facilement piler ; les poudres sèches, mélangées et broyées avec du soufre, produisent des quantités très appréciables d'acide sulfhydrique,

cipe immédiat répandu dans les deux règnes vivants : son rôle physiologique probable dans l'absorption de l'oxygène par la cellule vivante, 15 mars 1891, Masson, Paris. Gimet, Pisseau, Toulouse.

1. J. de Rey Pailhade. Présence du philothion dans les tissus desséchés. *Soc. d'hist. naturelle de Toulouse*, 30 mars 1892.

2. MM. Benédicenti et Sandri (pouvoir réducteur des muscles dans l'asphyxie lente et l'oxyde de carbone. *Journal physiologie et pathologie générale*, 1901, p. 471), ont signalé à l'Académie des Sciences le pouvoir réducteur des muscles. Ce pouvoir augmenterait pendant l'asphyxie et quand l'animal est intoxiqué par l'oxyde de carbone. Dans ce dernier cas, il y a d'abord une diminution de ce même pouvoir, puis l'état général de l'animal s'aggravant, il y a augmentation. On observe les mêmes phénomènes sous l'influence de l'anhydride carbonique pur.

3. J. de Rey Pailhade. Démonstration du pouvoir réducteur des tissus au moyen des tissus desséchés. *Soc. Biol.*, 26 mars 1898, p. 372.

surtout quand on les chauffe à 40°. Les expériences ont été faites avec du blanc d'œuf, du jaune d'œuf, du tissu hépatique, du cerveau, etc.

M. A. Maassen¹ a également reconnu la production d'hydrogène sulfuré, lorsque des feuilles de jeunes plantes (*Lactuca sativa*, *Spinacia oleracea*, etc.), des organes d'animaux, le foie en particulier, sont mis en présence de soufre libre, ou de combinaisons soufrées, telles que l'hyposulfite de soude. D'après l'auteur, la substance active pourrait être extraite à l'eau, à la glycérine, et même à l'alcool à 30 p. 100, puis précipitée par l'alcool absolu; les réactions obtenues avec ces extraits seraient d'ailleurs faibles.

Le philothion, serait, selon M. J. de Rey Pailhade, parmi les substances contenues dans les tissus vivants, celle qui posséderait le pouvoir réducteur le plus puissant, et aussi l'instabilité la plus grande. Déjà en 1894, Monti² avait montré la puissance réductrice des tissus organiques. En 1897, M. de Rey Pailhade signala la présence, dans les tissus animaux, d'une matière capable de réduire le gaïac bleu³. En effet, les tissus animaux frais ou la levure de bière, quoique respirant activement, ne bleussent pas la teinture alcoolique de gaïac. Le fait est dû à la présence des matières réductrices. On peut le démontrer par l'expérience suivante, qui est due à M. de Rey Pailhade. On met en contact la teinture de gaïac avec du bioxyde de manganèse. Aussitôt il se produit une coloration bleue par oxydation. Mais qu'on additionne la teinture ainsi bleuie, de tissu musculaire frais et haché, on la voit aussitôt se décolorer.

De plus, la teinture de gaïac, à laquelle on ajoute du tissu musculaire frais, ne se colore pas en bleu; ce fait a pour cause

1. A. Maassen. Ueber das Reduktionsvermögen der Bakterien, und ueber reduzierende Stoffe in pflanzlichen und thierischen Zellen. Sur le pouvoir réducteur des bactéries et sur la présence de substances réductrices dans les cellules végétales et animales. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte*, 1904, t. XXI, 3^e section, p. 377 à 384.

2. Monti. Sur la puissance réductrice des tissus organiques. *Rendi Conti dell' accademia di medicina di Pavia*, 1894.

3. J. de Rey Pailhade. Existence dans les tissus animaux d'une matière réduisant le gaïac bleu. *Soc. Biol.*, 10 juillet 1897, t. XLIX, p. 670.

la réduction immédiate du gaïac, au fur et à mesure de son oxydation. Beaucoup d'autres tissus sont capables de produire les mêmes phénomènes réducteurs. Chez les végétaux, la teinte bleue qu'on obtient avec le gaïac, est persistante. Au contraire, chez les animaux elle disparaît, parce que le gaïac est réduit aussitôt qu'il est oxydé.

Le pouvoir réducteur des tissus a fait également l'objet de l'étude d'autres auteurs. En 1892, A Jacobsen¹ a trouvé que le sang contient constamment, et souvent en quantité relativement considérable une matière réductrice, soluble dans l'éther et imputrescible. L'auteur a identifié, d'ailleurs, cette substance avec une autre substance, découverte, plusieurs années auparavant, dans les tissus, par Drechsel², qui lui avait donné le nom de Jecorine.

M. Hélier a démontré en 1899, le pouvoir réducteur des tissus du foie et du pancréas³. Sous le nom de pouvoir réducteur, M. Hélier désigne « la quantité d'oxygène qu'un gramme de ce tissu est capable d'enlever au permanganate de potassium, pour le réduire à l'état de sesquioxyde de manganèse ». Le pouvoir réducteur du pancréas varie beaucoup suivant l'état de digestion. Celui du foie peut varier du simple au double. Hélier a examiné, ensuite, le pouvoir réducteur du muscle⁴,

Le travail abaisserait le pouvoir réducteur du muscle. Les différents muscles possèdent un pouvoir réducteur différent. Le cœur donne des résultats sensiblement constants. Hélier a étudié, de même, le pouvoir réducteur du sang⁵, des urines⁶.

1. Jacobsen. Étude sur les substances réductrices du sang. *Z. f. Physiologie*, 1892, p. 368.

2. Drechsel. Sur une nouvelle substance du foie contenant du soufre et du phosphore. *Ber. d. Sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften*, 1886, p. 44 et *J. f. prakt. Ch.*, t. XXXIII, p. 425 à 432.

3. Hélier. Sur le pouvoir réducteur des tissus du foie et du pancréas. *Acad. des Sciences*, 30 janvier 1890, t. CXXVIII, p. 319.

4. Hélier. Sur le pouvoir réducteur des tissus, le muscle. *Acad. des Sciences*, t. CXXVIII, 13 mars 1899, p. 687.

5. Hélier. Sur le pouvoir réducteur des tissus, le sang. *Acad. des Sciences*, t. CXXVIII, p. 1043, 24 avril 1899, et *Journal pharm. et chimie*, 1899, t. IX, p. 543.

6. Hélier. Sur le pouvoir réducteur des urines. *Acad. des Sciences*, t. CXXIX, 1899, p. 58, *Journal pharm. et chimie*, 1899, t. X, p. 233.

Il a fait enfin paraître en 1900 un excellent travail d'ensemble sur le pouvoir réducteur des tissus¹.

Rossi² décéla la présence d'une substance réductrice dans le liquide cérébro-spinal. Emile Zdarek³ a fait la même constatation. Le professeur Schaër⁴ démontra que les nitrates se réduisent en traversant l'organisme animal.

M. de Rey Pailhade⁵ considère que la présence du philothion dans les tissus, suffit à expliquer le pouvoir réducteur des tissus vivants, ainsi que l'absorption de l'oxygène libre extérieur ou faiblement combiné à l'hémoglobine. L'auteur ne se contenta pas de signaler la présence du philothion. En 1893⁶ il indiqua les moyens d'*extraire* le philothion du *foie* des animaux, à l'aide de l'alcool faible. Voici le procédé pour en faire un extrait chloroformé⁷.

On réduit en petits morceaux le foie d'un cheval, récemment sacrifié. On lave à l'eau, et on ajoute, à 100 grammes de foie, 100 grammes d'eau chargée de 4 centimètres cubes de chloroforme. Le tout est enfermé dans un flacon plein. On agite, puis on laisse reposer un jour et demi. Le filtratum parfaitement limpide, mélangé avec du soufre, donne de l'acide sulfhydrique, en quelques minutes, à la température de 40 à 45°. Le liquide seul ne fournit que des traces d'acide sulfhydrique.

Le *rein* du cheval donne un résultat analogue, mais la

1. Hélier. Pouvoir réducteur des tissus. Thèse Lyon, 1900.

2. Rossi. Une substance réductrice contenue dans le liquide cérébro-spinal. *Z. Physiol. et chemie*, t. XXXIX, p. 18 à 189 (Pavie).

3. Emil Zdarek. Ein. Beitrag zur Kenntniss Der cerebrospinal Flüssigkeit. Contribution à l'étude du liquide cérébrospinal. Présence d'une substance réductrice. *Z. Physiol. chemie*, t. XXXV, p. 201 à 204.

4. Ed. Schaër. Reduktion der nitrate durch pflanzlichen und thierischen organismen. Réduction des nitrates par les organismes végétaux et animaux. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, t. IX, p. 1068.

5. De Rey Pailhade. Nouvelles recherches sur le philothion, son rôle physiologique dans les oxydations organiques, 7 juin 1892. Congrès des Sociétés savantes à la Sorbonne et *Bull. de la Soc. d'hist. naturel. de Toulouse*, 1892, p. 43.

6. J. de Rey Pailhade. Sur un moyen d'extraire le philothion du foie. *Soc. hist. nat. Toulouse*, 4 mai 1893.

7. J. de Rey Pailhade. *Association pour l'avancement des sciences*, Session de Besançon, 1893.

quantité de philothion est moindre. Le *muscle du cœur* du cheval cède peu de philothion à l'eau chloroformée, et seulement après plusieurs jours de contact. Le philothion contenu dans le muscle présente, selon M. de Rey Pailhade, une, ou peut-être même plusieurs propriétés différentes du philothion de la levure de bière ou du tissu hépatique; il reste fixé sur le tissu, et donne beaucoup d'acide sulfhydrique avec le soufre.

En 1897, M. de Rey Pailhade¹ montra que le philothion joue un rôle très important dans les oxydations et les réductions organiques. La même année ce chimiste² étudia les tissus vivants, et constata à la fois leur pouvoir oxydant et réducteur. Les tissus contiendraient des oxydases et des matières réductrices ou oxydables; ces dernières seraient essentiellement constituées par un ferment hydrogénant, le philothion; et c'est leur conflit qui entretiendrait la vie.

Au point de vue de la formation de l'acide sulfhydrique, MM. Abelous et Ribaut³ n'acceptent pas les conclusions de M. de Rey Pailhade. Ils ont, en effet, soutenu, dans des communications faites à l'Académie des Sciences et à la Société de Biologie que la production d'hydrogène sulfuré par les extraits d'organes seuls, ou additionnés de soufre, n'est *pas due à la présence d'une diastase*, et que les matières albuminoïdes chauffées, seules, ou en présence du soufre, possèdent, à divers degrés, la propriété de dégager de l'hydrogène sulfuré. Enfin, ces auteurs ajoutent⁴ que la température exerce une grande influence sur le développement de l'hydrogène sulfuré, par les

1. De Rey Pailhade. Sur l'oxydation des tissus. *Soc. d'hist. naturelle de Toulouse*, 2 juin 1897.

2. De Rey Pailhade. Pouvoir oxydant et pouvoir réducteur des tissus. *Société Biol.*, 22 mai 1897, t. XLIX, p. 519.

3. Abelous et Ribaut. Sur la production de H²S par les extraits d'organes animaux et les extraits de levure de bière en présence du soufre. Caractère non diastasique de la réaction. *Société biologique*, 31 juillet 1903, t. LV, p. 1078. Production de H²S par les extraits d'organes et les substances albuminoïdes en général. *Acad. des Sciences*, t. CXXXVII, 6 juillet 1903, 95-96.

4. Abelous et Ribaut. Influence de la température sur le développement de l'acide sulfhydrique par les substances albuminoïdes des extraits d'organes animaux et les extraits de levure de bière en présence du soufre. *Acad. des Sc.*, t. CXXXVII, 27 juillet 1903, p. 268 à 270.

substances albuminoïdes, les extraits d'organes animaux et les extraits de levure de bière, lorsque ces matières sont en présence du soufre. « Des expériences faites à des températures comprises entre 45° et 125° montrent, disent les auteurs, que la production de l'acide sulfhydrique avec ces substances, en présence du soufre, est fonction de la température et que le *philothion* en tant qu'*hydrogénase* n'existe pas¹. »

Déjà en 1897, M. Abelous² avait étudié les matières extractives réductrices qui existent dans les organes. Sous le nom de « *matières extractives* » l'auteur désigne avec M. Gautier³, « l'ensemble des substances organiques dont la faible quantité ou la nature non définie, n'ont pas permis un dosage séparé ».

M. Abelous a démontré que la quantité de matières extractives réductrices, que l'alcool peut extraire des organes (les muscles en particulier) varie en raison de l'activité de l'organe. En 1899 MM. Abelous et Gérard⁴ ont conclu à la présence dans les tissus animaux d'un ferment soluble réducteur. Ce fait avait déjà été pressenti par un certain nombre d'auteurs. Les travaux de M. Gautier avaient prouvé que les cellules animales sont capables de donner des substances réductrices, et que le protoplasma des cellules est réducteur. On sait que Schaer⁵ avait déjà démontré en 1876, que les nitrates se réduisent en traversant l'organisme animal.

1. La question de savoir si le *philothion* est une *hydrogénase* en même temps qu'une réductase est importante. En effet, M. Abelous découvrit plus tard dans l'organisme la présence d'un ferment réduisant les nitrates (c'est-à-dire réducteur et transformant la nitrobenzine en aniline (c'est-à-dire *hydrogénant*). Or pour MM. Abelous et Gérard, ce dernier ferment n'est pas le même que le *philothion*, tandis que M. de Rey Pailhade veut identifier le ferment de M. Abelous et le *philothion*.

Il faut choisir entre ces deux théories, car elles sont contradictoires. L'opinion de M. J. de Rey Pailhade semble la plus acceptable. C'est également l'avis du professeur A. Gautier.

2. J.-E. Abelous. Dosage des matières extractives réductrices dans les organes. *Archives de Physiologie*, 1897, p. 1 à 6.

3. A. Gautier. *Chimie appliquée à la physiologie*, t. II, p. 370.

4. Abelous et Gérard. Présence dans l'organisme animal d'un ferment réduisant les nitrates. *Acad. des Sc.*, t. CXXIX, p. 56 à 58 et 154, 3 juillet 1899 et *Journal Pharmacie et Chimie*, t. X, p. 103.

5. Schaer. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. IX, p. 1068.

Bokorny reconnut que le principe réducteur est de nature colloïde, alcalin et non dialysable. Puis, Ehrlich a constaté que les organes des animaux possèdent, vis-à-vis de certaines matières colorantes, un pouvoir réducteur. Binz vit que le suc intestinal et le foie sont capables de réduire l'acide arsénique. Rud. Cohn¹ mit en évidence quelques processus de réduction dans l'organisme.

Nous avons dit que pour MM. Abelous et Gérard la *substance réductrice contenue dans les organes serait un ferment soluble*. Ce ferment serait capable de réduire les nitrates à l'état de nitrites. Mais tous les organes ne sont pas également réducteurs. La hiérarchie des organes, par ordre décroissant au point de vue de leur puissance réductrice, est la suivante : foie, rein, capsules surrénales, poumons, testicules, intestins, ovaires, glandes sous-maxillaires, pancréas, rate, muscles striés, cerveau. On peut extraire cette substance réductrice, en traitant, par l'eau, un organe riche en principes réducteurs. L'extrait aqueux de rein, privé de cellules, est capable de mener à bien la réduction des nitrates mais il n'a plus aucune action quand on l'a préalablement soumis à la température de 100°. On a donc bien affaire à un ferment soluble².

Propriétés du ferment. — De plus MM. Abelous et Gérard³ ont démontré que certains antiseptiques, tels que le chloroforme, le thymol à 1 p. 100, le fluorure de sodium, n'entravent pas la

1. Rud. Cohn. Sur un processus de réduction s'effectuant dans l'organisme animal. *Z. Physiol. Chem.*, t. XVIII, p. 133 à 136, 1893.

2. Cette action réductrice que possède l'extrait aqueux d'organe en l'absence de cellules est à rapprocher de l'action des zymases de Büchner. Cet auteur est arrivé, en effet, en soumettant la levure à une pression énergétique, à obtenir un liquide très actif provoquant la fermentation alcoolique en l'absence de toute cellule.

(Büchner. Alkoolische Gährung ohne Hefezellen. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 117.

Büchner. Zellenfreie Gährung. *id.*, p. 110.)

3. Abelous et Gérard. Sur la présence dans l'organisme animal d'un ferment soluble réducteur. Pouvoir réducteur des extraits d'organes, *Acad. des Sciences*, 17 juillet 1899, t. CXXIX, p. 164; *Journal Pharmacie et de Chimie*, 1899, t. X, p. 19.

réduction des nitrates par le ferment. Au contraire, le sublimé corrosif à 1/2000 exerce une action empêchante. On pourrait d'après Wittich, extraire des organes, à l'aide de la glycérine, le ferment soluble réducteur des nitrates.

La température optima est de 40 à 45°.

Le ferment est détruit à 71°.

Certains gaz, tels que l'hydrogène, augmentent son activité. Au contraire l'anhydride carbonique la diminue. L'action du ferment est facilitée par une alcalinité légère.

L'alcool amoindrit son activité.

En 1903, MM. Abelous et Aloy¹ décelèrent la présence, dans l'œuf de poule, d'un ferment soluble qui réduit les nitrates.

Ce ferment n'existerait pas dans l'œuf non incubé : en effet l'œuf non incubé, ou au début de l'incubation jusqu'au quatrième ou cinquième jour ne réduit pas les nitrates ; le pouvoir réducteur se montre nettement vers le cinquième jour et s'accroît jusqu'au neuvième jour de l'incubation, puis augmente d'une façon plus évidente jusqu'à l'éclosion. C'est au moment où le foie apparaît, que la réduction des nitrates devient nette. D'après MM. Abelous et Gérard² la réduction des nitrates en nitrites serait contrebalancée, dans les tissus vivants, par l'action inverse due à l'intervention d'oxydases.

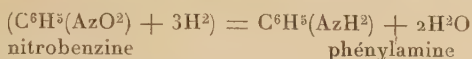
Quoi qu'il en soit, MM. Abelous et Gérard ont établi que le ferment, existant dans les organes des animaux, est capable de réduire l'azotate de potassium et l'azotate d'ammonium, et qu'il décolore le bleu de méthylène. C'est donc un ferment réducteur : mais il est de plus hydrogénant. MM. Abelous et Gérard³ ont montré, en effet, qu'un extrait aqueux chloroformé limpide de rein de cheval, est capable de transformer la nitro-

1. Abelous et Aloy. Sur l'existence dans l'œuf de poule d'un ferment soluble réduisant les nitrates. *Soc. Biolog.*, 12 juin 1903, n° 55, p. 711.

2. Abelous et Gérard. Sur la coexistence d'une diastase réductrice et d'une diastase oxydante dans les organismes animaux. *Acad. des Sciences*, t. CXXIX, p. 1023.

3. Transformation de la nitro-benzine en phényldamine ou aniline par un ferment réducteur hydrogénant de l'organisme, *Acad. des Sciences*, t. CXXX, p. 420 à 422 (1900).

benzine en phénylamine, par désoxydation et hydrogénation¹ :



Le même extrait, préalablement chauffé, ne donne plus aucune réaction. Nous avons, par conséquent, affaire à une action diastasique, et on est donc en droit de conclure, avec MM. Abelous et Gérard, que le ferment réducteur contenu dans l'organisme, agit à la fois par désoxydation et hydrogénation.

Dans cette réaction chimique, interviennent deux substances, d'une part la nitrobenzine, matière oxygénée, et d'autre part la diastase, matière renfermant de l'hydrogène, faiblement uni au reste de la molécule. La nitrobenzine, en prenant de l'hydrogène à la diastase, se désoxyde et s'hydrogène en même temps ; donc elle se *réduit*. La diastase, en s'emparant de l'oxygène de la nitrobenzine, subit une oxydation, suivie sans doute d'une décomposition immédiate avec formation d'eau.

Identification du philothion de M. de Rey Pailhade et du ferment hydrogénant la nitrobenzine de MM. Abelous et Gérard. — Mais ici une question se pose : les deux ferments réducteurs, l'un le philothion, découvert par M. de Rey Pailhade, l'autre hydrogénant la nitrobenzine, et signalé par MM. Abelous et Gérard sont-ils deux corps distincts ou bien ne forment-ils qu'une seule et même substance ? Le ferment qui fixe de l'hydrogène sur la nitrobenzine est-il différent de celui qui fixe de l'hydrogène sur le soufre ? Il n'y a que deux hypothèses possibles, dit M. de Rey Pailhade², ou c'est le même, ou il y a dans la liqueur deux ferments. MM. Abelous et Gérard pensent que leur ferment est différent du philothion. M. de Rey Pailhade est de l'avis opposé : « L'idée la plus simple est d'admettre l'identité » dit-il. Prenons, en effet, pour exemple

1. Remarquons que Léthéby avait déjà annoncé que la nitrobenzine est transformée en aniline dans l'organisme. *Würtz Suppl.*, t. I, p. 284.

2. J. de Rey Pailhade. Sur les propriétés réductrices du philothion. Réponse à M. Abelous. *Soc. d'hist. naturelle et des sciences biolog. et énergétiques de Toulouse*, 1903, p. 4. Le philothion ou hydrogénase, 4 avril 1900.

l'extrait hépatique et ses propriétés (d'après M. de Rey Pailhade).

L'extrait hépatique réduit l'acide arsénique (Binz et Schultz, 1879).

Il fixe de l'hydrogène sur le soufre (de Rey Pailhade, 1893).

Il fixe de l'hydrogène sur certaines matières colorantes (de Rey Pailhade, 1891, Abelous, 1900).

Il réduit les azotates alcalins (Abelous et Gérard, 1900).

Il donne de l'aniline avec la nitrobenzine (Abelous et Gérard).

Or, déjà le 4 avril 1900, M. de Rey Pailhade¹ avait démontré, à la Société d'histoire naturelle de Toulouse, à l'aide de considérations *thermochimiques*, que le philothion devait posséder le pouvoir de transformer la nitrobenzine en aniline et les azotates en azotites². M. de Rey Pailhade s'appuie, en outre, sur les preuves suivantes :

1° Le philothion et l'hydrogénase du rein de cheval existent simultanément dans les tissus animaux. Il faudrait donc qu'ils renfermassent deux hydrogénases différentes. En général, dans la nature, un organe ne contient qu'un agent spécial à la fonction dont il est chargé. Le philothion, et le ferment hydrogénant la nitrobenzine, existent dans tous les tissus animaux. Des essais, que M. de Rey Pailhade a récemment répétés avec le rein de cheval, lui ont prouvé l'existence du philothion dans cet organe. La partie corticale en contient plus que la partie centrale. Si ce tissu rénal renferme du philothion il n'est donc pas probable qu'il contienne un autre ferment;

2° En expérimentant avec des graines de pois chiches (*Cicer Arietinum*), M. de Rey Pailhade a constaté que le chloroforme ne détruit pas le philothion; il empêche seulement, dans une certaine mesure, la production de l'hydrogène sulfuré avec le soufre. Ce fait est corroboré, dit M. de Rey Pailhade, par le phénomène observé par M. de Forcrand, à savoir que le chloroforme, en présence de l'eau et de l'acide sulfhydrique, forme un composé insoluble, qui empêche l'action de l'acide sulfhy-

1. *Loc. cit.*

2. Se reporter à l'ouvrage de M. de Rey Pailhade, p. 108 à 112.

drique sur le papier à acétate de plomb¹. Donc le pois chiche, gonflé dans l'eau chloroformée, donne peu d'acide sulfhydrique avec du soufre, mais il hydrogène rapidement le sulfo-indigotate de sodium. L'auteur considère cette réaction comme un signe de l'existence du philothion dans les extraits aqueux chloroformés. Enfin, M. de Rey Pailhade² fit en 1901 une expérience qui ne fut pas publiée, et que nous pouvons résumer ainsi : on prend une solution de philothion de levure de bière, légèrement alcalinisée avec de l'ammoniaque ; on y ajoute un peu de soufre et de nitrobenzine. Le mélange est enfermé dans un flacon plein, et agité pendant plusieurs jours, à la température ordinaire. Les moyens habituels permettent de reconnaître l'aniline de la liqueur.

« La théorie du phénomène, conclut l'auteur, est simple ; le soufre et le philothion ont donné de l'acide sulfhydrique qui a hydrogéné la nitrobenzine, en liqueur alcaline. C'est en somme le procédé de Zinin pour la préparation de l'aniline ; il est donc facile, avec le soufre pour intermédiaire, de transporter l'hydrogène du philothion sur la nitrobenzine. »

M. Abelous était arrivé à un résultat contraire, et avait déclaré à la Société d'histoire naturelle de Toulouse qu'il n'avait pu obtenir d'aniline avec le philothion de la levure de bière. M. de Rey-Pailhade estime que cette différence provient des conditions dissemblables dans lesquelles les expériences ont dû être faites. Il suffirait, en effet, de modifier légèrement les conditions expérimentales pour obtenir des résultats fort différents. « Ainsi, en acidifiant une solution de philothion, on empêche la réaction de se produire, mais il suffit de neutraliser la liqueur pour qu'elle ait lieu »

Le philothion et le ferment hydrogénant de nitrobenzine ne seraient par conséquent qu'une seule et même diastase.

M. Pozzi-Escot³, a signalé la présence, dans l'urine, et dans

1. *Annales de chimie et de physique*, 1882.

2. J. de Rey Pailhade. Sur les propriétés réductrices du philothion, *Société d'hist. naturelle de Toulouse*, 1903, p. 5.

3. Pozzi-Escot. Sur un élément diastasique nouveau de l'urine. *Annales de chimie analytique*, vol. VII, 25 mai 1902, p. 213.

certaines sécrétions animales, de réductases. On sait depuis longtemps, que les substances éliminées par les reins, sont soumises fréquemment à des actions réductrices énergiques, attribuées généralement à des puissances d'ordre chimique.

Les recherches de MM. de Rey Pailhade, Abelous et Biarnès, tendent à prouver qu'on a affaire à une action de nature diastasique. M. de Rey Pailhade a démontré la présence, dans le rein, du philothion.

Dans ces temps derniers, M. J.-A. Vanderveld¹ (de Gand) a signalé la présence dans l'urine, chez certains individus, de corps diastasique catalyseurs, dont quelques auteurs veulent faire des catalases. Ces éléments diastatiques proviendraient des reins et passeraient dans les urines, par suite d'une cause inconnue. On reconnaît l'existence de ces diastases dans l'urine, en ajoutant à ce liquide, d'abord un antiseptique tel que le fluorure de sodium, puis de l'eau oxygénée. Si l'urine contient des réductases, l'eau oxygénée est décomposée. Le sang a la propriété de décomposer l'eau oxygénée; le fait avait déjà été signalé par Schönbein. Ce savant croyait que la matière colorante du sang se comporte comme un principe actif oxydable, et qu'elle décompose l'eau oxygénée tout en se détruisant. Cette action du sang sur l'eau oxygénée, a ensuite été étudiée par Schmidt², puis par S. Cotton³. La question a été reprise récemment par MM. Ville et Moitessier⁴ qui ont constaté que les sangs des diverses espèces animales ne possèdent pas avec la même intensité, la propriété de décomposer l'eau oxygénée. Les deux auteurs ont opéré avec du sang défibriné. Le mélange de sang et d'eau oxygénée se décolore au bout d'un certain temps. Le dégagement d'oxygène se produit encore après cette

1. Vanderveld. Sur les principes réducteurs des tissus vivants : rôle véritable de la catalase de M. Læw. Note complémentaire sur la présence de la catalase dans les liqueurs physiologiques. *Bulletin de la Société royale de médecine de Gand*.

2. Schmidt. *Maly Jahresber, T. Ch.*, 1872, p. 74.

3. Cotton. *Bull. de la Société de pharmacie de Lyon*, décembre 1900, et *Journal Pharmacie et Chimie*, 6^e série, t. XIII, p. 231.

4. Villa et Moitessier. Action du sang sur l'eau oxygénée. *Soc. Biolog.*, 1902, p. 1051; *Bulletin de la Société chimique*, [3], t. XXVII, XXVIII, p. 1003.

décoloration. Ce fait, d'après MM. Ville et Moitessier, démontre, qu'en dehors de l'hémoglobine et du fibrinogène (ou de son produit de transformation la fibrine), le sang contient d'autres éléments qui sont actifs envers l'eau oxygénée. « Au reste, ajoutent les deux auteurs¹ l'activité de ces principes est fortement influencée par l'acidité de l'eau oxygénée ainsi que par sa dilution. » Ces éléments, dont MM. Ville et Moitessier ont montré la présence dans le sang, sont sans doute des *réductases*, et vraisemblablement doivent être identifiés avec l'*hémase* de Senter. En 1903, M. Senter² a en effet, signalé la présence dans le sang, d'une diastase qu'il appelle *hémase* et qui possède la propriété de décomposer l'eau oxygénée. Elle semble donc bien être une réductase.

On sait que le sang décompose l'eau oxygénée, avec dégagement d'oxygène. Senter centrifuge le sang défibriné et arrive ainsi à séparer, du sérum, les corpuscules sanguins. Ces derniers contiennent environ 96 p. 100 d'hémoglobine. Quant aux autres éléments qui les composent, on les désigne sous le nom général de stromas. L'auteur traite alors les corpuscules sanguins par de l'eau chargée de gaz carbonique ; l'hémoglobine se dissout, tandis que les stromas se déposent, rapidement et en totalité, au fond du récipient. Puis il centrifuge et filtre, ce qui permet de séparer ces stromas, de la solution d'hémoglobine. M. Senter dilue alors dans une quantité d'eau suffisante pour obtenir un volume correspondant à la quantité de sang primitive. L'addition d'eau oxygénée lui permet de constater que la puissance de décomposition, exercée par ces stromas sur l'eau oxygénée est très faible, si on la compare à celle du sang lui-même. D'autre part, l'hémoglobine pure n'a pas d'action sur l'eau oxygénée. La substance contenue dans le sang et qui décompose l'eau oxygénée doit donc, d'après Senter,

1. *Loc. cit.*

2. G. Senter. Ueber ein Wasserstoffsperoxyd zersetzendes Enzym des Blutes. (Sur la présence dans le sang d'un enzyme décomposant l'eau oxygénée.) *Z. Physikal. Chem.*, t. XLIV, p. 257; analysé dans *Zeitschr. f. angew. Chem.*, t. XVI, Heft. 30, 28 juillet 1903, p. 728.

être un corps inconnu jusqu'à présent et qui dissout avec l'hémoglobine l'eau chargée de gaz carbonique.

L'auteur désigne le ferment sous le nom d'*hémase*.

Préparation : Pour isoler ce corps, Senter conseille la méthode suivante : On prend une solution dépouillée de stromas et on la mélange avec son volume d'alcool ; il se forme un précipité rouge brun, qu'on sépare de la solution par centrifugation et décantation. Le précipité est alors lavé à plusieurs reprises avec de l'alcool à 50 p. 100, puis séché dans le vide. Avec la poudre sèche et de l'eau froide, on fait un mélange, qu'on laisse reposer un à deux jours au froid, et que l'on filtre plusieurs fois. On obtient ainsi une solution claire et légèrement jaunâtre. L'examen *spectroscopique* démontre qu'elle ne contient pas d'hémoglobine. Cette solution décompose énergiquement l'eau oxygénée.

Ce procédé donne 30 à 40 p. 100 de l'enzyme qui existe dans le sang. Les solutions de cet enzyme sont, d'après Senter, très stables à 0°.

L'auteur n'a pas pu déceler la présence de fer dans l'hémase.

PROPRIÉTÉS. — *L'hémase ne colore pas en bleu la teinture de gaïac en présence de l'eau oxygénée, mais décompose l'eau oxygénée avec dégagement d'oxygène.* Nous avons donc bien affaire à une *réductase*. Or le sang possède la propriété de bleuir le gaïac en présence de l'eau oxygénée. Cette dernière réaction est donc due à la présence d'une deuxième substance, qui, dit Senter, n'a pas été isolée jusqu'à présent ; et, d'après cet auteur, elle résisterait incomparablement mieux que l'hémase, à l'action de températures élevées. En effet, dans une expérience de Senter, une solution de sang, chauffée à 65° pendant vingt minutes, bleuissait la solution de gaïac en présence de l'eau oxygénée avec une énergie que la chaleur avait à peine diminuée. De même, l'hémase est, d'après Senter, sans action sur une solution d'acide indigosulfurique additionnée d'eau oxygénée tandis que le sang colore instantanément cette solution.

ACTIONS PARALYSANTES. — Les acides *chlorhydrique*, *azotique*, *acétique*, et la solution de soude, retardent manifestement la catalyse d'eau oxygénée par l'hémase, sans cependant modifier l'enzyme d'une manière durable.

L'*azotate*, le *chlorate de potassium*, exercent sur l'enzyme une action retardante.

L'*aniline* a sur l'action catalysante de l'hémase une influence toxique faible.

L'acide cyanhydrique constitue pour l'hémase un poison très violent.

En présence de ces faits, il nous semble rationnel de conclure que l'hémase est une réductase.

Le philothion dans le règne végétal. — C'est dans un tissu végétal, la levure de bière que M. de Rey Pailhade¹, avait, en 1888 découvert le philothion; la même année, cet auteur dit que le philothion est engendré par la vie évolutive de la levure. Puis il décèle la présence du philothion dans les jeunes pousses d'asperges.

Mais l'existence de substances réductrices dans les tissus végétaux avait été relatée par Schaer², qui démontrait, en 1876, que les nitrates se réduisent en traversant l'organisme végétal.

D'autre part, en Belgique, M. Laurent³ constatait le pouvoir réducteur des plantes. Puis MM. Valdiguié et Larrode⁴ mentionnaient le pouvoir réducteur du suc de pomme de terre.

En 1895, M. de Rey Pailhade⁵ démontra la présence simultanée, dans les graines en germination, du philothion et de la laccase. En effet, l'addition du soufre donne lieu à une pro-

1. J. de Rey Pailhade. Nouvelles recherches physiologiques sur la substance organique hydrogénant le soufre à froid. *Académie des Sciences*, p. 43, t. CVII, 2 juillet 1888 et *Société d'histoire naturelle de Toulouse*, 4 juillet 1888.

2. Schaer. Réduction des nitrates, par les organismes animaux et végétaux. 1876. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. IX, p. 1068.

3. Laurent. *Bulletin de l'Académie Belge*, [3], t. XX, p. 478.

4. Valdiguié et Larrode. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1901, p. 623.

5. J. de Rey Pailhade. Rôles respectifs du philothion et de la laccase dans les graines en germination. *Académie des Sciences*, t. CXXI, 1895, 30 décembre, p. 1162.

duction d'acide sulfhydrique, et l'adjonction du gaïac produit une coloration bleue. L'auteur a ensuite étudié les rôles respectifs de ces deux diastases. Le philothion serait une matière oxydable et la laccase, l'agent provocateur de l'oxydation; le philothion concourrait ainsi à la respiration de la graine.

La formation du philothion serait due à la décomposition de l'eau en hydrogène, et oxhydryle; l'hydrogène se fixerait sur R (radical inconnu), pour former le philothion.

La même année, M. de Rey Pailhade¹ signala, à la Société de Biologie, la présence de philothion dans le pois chiche. Le ferment se développe pendant le premier acte de la germination. Plusieurs jours après, la tigelle et la radicelle n'en contiennent plus, mais on en trouve encore dans les cotylédons. On observe les mêmes faits pour les haricots, fèves, châtaignes, etc.

D'après M. Pozzi-Escot, la présence d'une grande quantité de philothion dans les organes jeunes, en voie de développement s'expliquerait par ce fait que le rôle de cette diastase serait de réduire les nitrates que ces organes renferment en abondance. En effet, cet auteur² aurait constaté dans certains tubercules, notamment dans ceux de la pomme de terre et du dahlia, la présence simultanée de diastases oxydantes et réductrices. Les oxydases, quoiqu'épandues dans tout le tubercule, n'agiraient librement qu'à la périphérie; au centre leur action serait modérée par l'influence des diastases réductrices.

Il existe, on le sait, dans les fruits et les organes végétaux, ainsi que dans les fruits destinés à la fermentation, des oxydases, comme cela résulte des travaux de M. Martinand³ et de MM. Bouffard et Sémichon⁴.

1. J. de Rey Pailhade. Le philothion dans le règne végétal. *Société Biologique*, t. XLVII, p. 413, 25 mai 1895.

2. Pozzi-Escot. Commensalisme de certains ferments oxydants et réducteurs dans certains tubercules. *Ac. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 1056.

3. Martinand. *Ac. Sc.*, 7 octobre 1895 et 1897, t. CXXIV, p. 512. *J. Ph. et Ch.*, 1895, II, 276 et 511.

4. Bouffard. Oxydase des vins. *Ac. Sc.*, 1897, t. XII, p. 706 et 1053, *J. Ph. et Ch.*, 6, 1897, V, p. 548.

Bouffard et Sémichon. *Ac. Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 423. *J. Ph. et Ch.*, 1898, VII, p. 250.

Il est possible que, pendant la fermentation alcoolique, la fonction des réductases, qui sont également contenues dans le fruit, soit de détruire l'oxydase, ou tout au moins de paralyser son action. Les ferments oxydants et réducteurs seraient contenus dans des cellules distinctes, et entreraient en contact au moment où le fruit est foulé, c'est-à-dire lorsque ses cellules sont déchirées ou détruites.

L'origine de la réductase paraît double : celle du fruit et celle que sécrète la levure. M. de Rey Pailhade a en effet démontré que les cellules de levure sont riches en hydrogénases.

Ces faits sont corroborés par les travaux de MM. Abelous et Aloy¹ qui ont démontré, dans une communication faite à la Société de Biologie, la présence chez les végétaux d'un ferment soluble réduisant les nitrates. M. Bach² a fait la même constatation.

Catalase. — Les propriétés des corps, contenant la catalase, avaient été étudiées bien avant que l'on connût ce ferment.

Schœnbein croyait que tous les ferments solubles décomposaient l'eau oxygénée, et il pensait même que cette action leur appartenait en propre.

Mais John Jacobson, en 1892³, démontra que la propriété, commune aux ferments solubles, de décomposer l'eau oxygénée, est indépendante de la propriété particulière et spécifique des ferments solubles. Ainsi l'émulsine du commerce dédouble l'amygdaline, et décompose l'eau oxygénée. Mais si l'on chauffe cette émulsine à une certaine température, on obtient un liquide qui ne décompose plus l'eau oxygénée, mais qui agit toujours sur l'amygdaline qu'elle dédouble. Donc la propriété, que possédait l'émulsine de décomposer l'eau oxygénée, était

1. Abelous et Aloy. Existence chez les végétaux d'un ferment soluble réduisant les nitrates. *Société Biologique*, t. LV, 31 juillet 1903, p. 1080.

2. A. Bach. Réduction des azotates dans les plantes. *Ac. des Sc.* t. CXXII, 1896, p. 1499.

3. Jacobson. Sur les ferments solubles. *Z. f. Physiol. Chem.*, 1892, t. XVI, p. 340 à 369.

due à une substance étrangère qui se trouvait, comme impurété, mélangée au ferment; ce corps n'est autre qu'un enzyme décomposant l'eau oxygénée. On devait plus tard lui donner le nom de catalase.

L'individualité de la catalase a été établie en 1899 par Lépinois¹. Ce n'est qu'une année après, qu'elle fut étudiée par Lœw, comme le fait remarquer le professeur Bourquelot².

M. Lépinois dit en effet³: « Si les extraits de foie, rate thyroïde, rein, etc., chauffés ou non à 70°, sont additionnés de trois ou quatre volumes d'alcool à 90°, les coagulums formés étant repris par l'eau, on obtient des solutions capables de décomposer énergiquement l'eau oxygénée; mais ces solutions ne déterminent plus l'oxydation des agents qui servent de réactifs, excepté cependant le gaïac qu'elles bleuissent encore faiblement. »

M. Lépinois ajoute: « qu'il existe, dans l'organisme animal, probablement deux sortes de ferments, les uns décomposant, ou catalysant l'eau oxygénée, et d'autres pouvant faire naître une réaction semblable, et produire en même temps des oxydations spéciales mises en évidence, par des réactions colorées du gaïac gaïacol et de ses dérivés, etc. ».

La catalase fut ensuite étudiée par M. Oskar Lœw, professeur à l'Université de Tokio. Ce savant, en recherchant une oxydase dans les plants de tabac y trouva une diastase, qu'il a retrouvée plus tard chez un grand nombre de végétaux⁴. Cette diastase est douée de propriétés singulières: elle décompose très activement l'eau oxygénée, mais ne donne pas, en présence de cette substance et de la teinture de gaïac, la réaction du gaïacosonide.

Pour expliquer ce phénomène deux hypothèses sont possibles:

1. Lépinois. *Soc. Biologie*, 27 mars 1899.

Etude historique, clinique et pharmacologique des principales préparations organothérapiques. Thèse Doctor. Pharm., Paris, 1899, p. 81-82.

2. Bourquelot. *J. Ph. et Ch.*, 16 septembre 1904, p. 280.

3. Lépinois. *Loc. cit.* p. 81.

4. O. Lœw. *Washington bull. U. S. Depart. m. of agricult.*, n° 68, 1900. A new enzyme of general occurrence.

1° On peut admettre que l'oxygène naissant est insuffisant pour provoquer cette réaction, et qu'il faut l'intervention d'une action oxydante différente. M. Læw suppose, en effet, que la transformation de l'acide gaïaconique en gaïacosonide tient, non à la mise en liberté d'oxygène actif, mais à la formation d'un complexe chinique entre l'acide gaïaconique et l'eau oxygénée. Selon M. Læw, la diastase serait une oxydase¹;

2° On peut aussi supposer que le gaïacosonide tend à se former, mais qu'il est détruit immédiatement par la diastase réductrice. On admet donc, dans ce cas, que notre diastase est une *réductase*. M. Oscar Læw², dans un travail que vient de publier le Ministère de l'agriculture de Washington, a proposé de donner à la diastase le nom de *catalase*, pour rappeler l'action catalytique qu'elle est capable d'exercer sur l'eau oxygénée. Pour M. Læw³, cette propriété de décomposer l'eau oxygénée appartiendrait en propre à la catalase, enzyme qui est très répandu dans la nature.

M. Læw⁴ distingue deux formes de catalase :

1° La catalase- β ou forme soluble ;

2° La catalase- α ou forme insoluble.

Sous le nom de « forme soluble », il entend qu'elle est extractible à l'eau ; forme « insoluble » signifie inextractible au même solvant.

D'après M. Læw, la catalase se rencontrerait sous ces deux formes dans les tissus vivants. La catalase- β serait un complexe de nature albuminoïde, tandis que la catalase- α serait un mélange de catalase β et d'une substance nucléoprotéique.

PRÉPARATION. — On prépare la *catalase- β* en extrayant le tabac herbacé par de l'eau chloroformée. L'extrait est saturé

1. En réalité, il n'y a aucune raison de la considérer comme une oxydase, puisqu'elle n'accomplit aucun acte d'oxydation (Bourquelot).

2. M. Oscar Læw. *U. S. Agric. Ministère rapport*, n° 32, 1901. *J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juillet 1904.

3. O. Læw. A. New. Enzyme of general occurrence. Sur un nouvel enzyme très répandu. *Bull. of. U. S. départ. of. agric.*, 1900.

4. O. Læw. Pour différencier deux espèces de catalase. *Centr. blatt. f. bakteriöl. u. parasitenkol.*, II, ch. X, p. 177 à 179.

avec du sulfate d'ammonium. Le précipité obtenu est séché, à la température ordinaire, entre des doubles de papier filtré. Le résidu contient, à côté du sulfate d'ammonium, une matière colorante brune qu'on ne peut enlever par le noir animal. On sépare le sulfate ammonique par osmose et on précipite la diastase par l'alcool. Cette méthode permet d'extraire un produit actif du bouillon de culture du *penicillum glaucum*. On obtient la *catalase- α* en traitant la *catalase- β* par le carbonate de sodium; elle est fort peu soluble dans l'eau et ses solutions alcalines, neutralisées par l'acide acétique, précipitent de nouveau la diastase.

PROPRIÉTÉS. — La catalase est très active: elle décompose l'eau oxygénée avec une grande énergie. Elle est encore active en solution au 1/500 000. L'action de la catalase sur l'eau oxygénée a fait l'objet d'un intéressant travail de MM. Loewenhardt et Kastle¹.

Action de la température. — La température optimum de la catalase semble être de 40°. Si la température s'élève au-dessus de ce chiffre, l'activité de la diastase diminue. La catalase, sous ses deux formes, résiste très bien à l'action destructive du temps: ainsi M. Lœw rapporte qu'il expérimenta avec des plants de tabac conservés dans un herbier depuis 1841.

En solution aqueuse, exempte de bactéries, la catalase perd peu à peu son activité, soit par selfoxydation, soit par migration ou transposition moléculaire. Cette destruction demande cependant un certain temps pour s'accomplir. Desséchée, la catalase résiste partiellement à une température de 100°, maintenue pendant plusieurs jours, alors qu'à l'état humide elle ne peut résister à une température de 70°. D'après Liebermann², la présence d'air ou d'oxygène abaisserait la température mortelle de la catalase.

1. Loewenhardt et Kastle (State College of Kentucky). Ueber die Katalytische Zersetzung der wasserstoffsperoxyd und der Mechanismus induzierter Oxydation, nebst einer Bemerkung über Katalase. *Americ. Chemic. Journ.*, t. XXIX, p. 397 à 437, 1903.

2. Liebermann. Beiträge zur Kenntniss der Fermentwirkung. Contribution à

Le *mouvement*, selon Lew, active considérablement le dégagement de l'oxygène, dans la décomposition de l'eau oxygénée par la catalase.

Ainsi deux essais comparatifs ont été faits :

N° 1 = 51 centimètres cubes d'oxygène dégagé;

N° 2 = 24 centimètres cubes d'oxygène dégagé.

La même quantité de diastase avait été employée dans les deux essais. Le n° 1 fut continuellement agité ; le n° 2 considéré comme témoin ; l'oxygène dégagé fut mesuré au bout de dix minutes.

Action des solutions salines. — Il faut distinguer, dans cette action, les corps susceptibles d'agir sur la diastase elle-même et ceux qui influent sur son activité ; cette activité pouvant être diminuée ou accrue, sans que la constitution chimique de la diastase elle-même soit modifiée.

La catalase n'est pas influencée par un contact de douze heures avec une solution de sulfate de magnésium à 10 p. 100, ou de sulfate de sodium à 5 p. 100 pendant cinq heures, ou de persulfate de sodium pendant vingt-quatre heures.

Les *nitrates* ont une action dépressive considérable sur l'activité de la catalase ; cependant la diastase elle-même ne semble pas être touchée.

Enfin, M. Lœw a fait des expériences pour déterminer l'influence qu'exercent sur la catalase différents sels (chlorure de sodium, de potassium, azotate de potassium, phosphate de potassium), en solutions acide et alcaline. Il a reconnu que le sublimé corrosif est un paralysant très énergique des catalases α et β . Dans une expérience, l'activité fut diminuée de 29/30. Il paraît probable qu'un certain nombre de sels des métaux lourds exercent une action analogue. M. Issajew¹ a obtenu des résultats semblables.

l'étude des actions diastasiques. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, 7 mai 1904, t. XXXVII, p. 1519 à 1524.

1. Issajew. Sur la catalase de la levure. *Z. Physiol. Chem.*, 1904, t. XLII, p. 102. *J. Ph. et Ch.*, 16 septembre 1904, p. 280.

L'*alcool absolu* est sans action, à la température ordinaire, sur les catalases α et β .

En *solution* à 30 p. 100, l'alcool exerce une action retardatrice. Enfin l'alcool absolu, à l'ébullition, ne tue pas la catalase. Ce phénomène est probablement dû au double fait, que toute diastase résiste, en l'absence d'eau, à une température élevée et à ce que l'alcool bout à une température relativement basse.

Le *chloroforme* n'a qu'une faible influence sur la catalase.

La présence de 1 p. 100 de *phénol* retarde l'action de cette diastase.

La *formaldéhyde* a sur elle une action ralentissante considérable.

L'*acide nitreux* libre à 0,4 p. 100 a une action destructive très marquée.

La catalase- β est détruite par l'acide cyanhydrique et l'hydrogène sulfurique. La catalase α résiste.

Action de l'hydroxylamine. — La catalase- α perd tout son pouvoir. L'activité de la catalase- β est diminuée de 50 p. 100.

Action de la phenylhydrazine. — La catalase- α diminue d'activité; la catalase- β formerait un composé actif de la phénylhydrazine.

LA CATALASE EST EXTRÊMEMENT RÉPANDUE aussi bien dans le monde végétal que dans le monde animal.

Le tabac renferme cette diastase dans la tige et les feuilles. Les phanérogames divers en contiennent en quantité variable, notamment les plantes suivantes : magnolia, houx, trèfle, coton, rose, maïs, orge, blé, moutarde noire et blanche, millet, navet, pois, haricots, lentilles, etc. M. Læw a évalué la quantité de catalase renfermée dans ces différentes plantes en mesurant la quantité d'oxygène qu'elles dégagent avec l'eau oxygénée.

Chez les moisissures, la quantité de catalase peut devenir considérable. Les mycélium du *penicillium* sont très riches en catalase. Le *pleurotus sapidus* contient beaucoup de catalase- β .

M. Issajew¹ a également constaté la présence de la catalase dans la levure de bière.

Le *monde animal* est également riche en catalase. On en trouve dans les extraits aqueux du pancréas, du foie, du cerveau, des muscles, le sérum du sang. Elle manque, par contre, dans l'urine. M. Lœw a constaté la présence de cette diastase chez les infusoires, les insectes, les vers, les mollusques.

Récemment MM. F. Battelli et M^{lle} L. Stern² ont dosé la catalase dans les différents tissus de la grenouille et du cobaye. La répartition de la catalase varie suivant les tissus; à poids égal, le foie du cobaye décompose 150 fois plus d'eau oxygénée que le cerveau et 100 fois plus que le muscle strié. Les glandes (foie, rein) et le cerveau de la grenouille et du cobaye renferment une quantité de catalase à peu près égale. Pour les autres tissus, tels que cœur, muscles, poumons, sang, on trouve 5 fois plus de catalase chez la grenouille que chez le cobaye.

Présence de la catalase dans le lait. — M. Sarthou³ a montré qu'il existe, dans le lait, une substance qui décompose l'eau oxygénée mais sans colorer en bleu le gaïac. En effet, si l'on fait la réaction de M. Dupouy, qui consiste à ajouter, à 10 centimètres cubes de lait, X gouttes de solution aqueuse de gaïacol et I goutte d'eau oxygénée, on obtient une coloration rosée. Si l'on ajoute une plus grande quantité d'eau oxygénée, il ne se produit aucune coloration, et la réaction de M. Dupouy est annihilée, mais on constate, après agitation, une autre réaction : de nombreuses bulles gazeuses montent, en effet, à la surface du lait, et forment une mousse blanche. On peut mesurer le gaz dégagé, en agitant dans un uréomètre, 10 centimètres cubes de lait avec 10 centimètres cubes

1. Issujew. Sur la catalase de la levure. *J. Ph. et Ch.*, 6 septembre 1904, p. 280. *Z. Physiol. Chem.*, 1904, t. XLII, p. 102.

2. Battelli et M^{lle} Stern. Richesse en catalase des différents tissus animaux. *Ac. Sc.*, t. CXXXVIII, 11 avril 1904, p. 923-924.

3. Sarthou. Présence dans le lait d'une substance albuminoïde jouant le rôle de diastase et décomposant l'eau oxygénée. *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, juillet 1904. Rés. dans *Répertoire de Pharm.*, 10 novembre 1904, n° 11, p. 498.

d'eau oxygénée. L'oxygène dégagé augmente avec la richesse de l'eau oxygénée, avec le nombre et l'énergie des secousses imprimées à l'uréomètre, et avec le temps pendant lequel les liquides sont en contact. Aussi faut-il prendre la précaution d'opérer toujours dans les mêmes conditions.

Les expériences de M. Sarthou permettent de constater que tous les laits ne décomposent pas de la même façon l'eau oxygénée. Au moment de la traite, l'oxygène dégagé augmente; il diminue, lorsque le lait s'acidifie. Le dégagement cesse complètement, lorsque l'acidité correspond à 8 grammes d'acide lactique par litre.

Cette propriété du lait est détruite à l'ébullition; ce fait constitue une propriété diastasique; cependant, ce ferment oxydant est peu soluble dans l'eau, et peut ainsi être facilement isolé de l'oxydase de M. Dupouy.

M. Sarthou a également constaté que le lacto-sérum, qui contient l'oxydase de M. Dupouy, ne renferme pas le ferment de M. Sarthou. Ce ferment resterait, en effet, localisé dans le coagulum. Le coagulum dégage généralement plus d'oxygène que le lait lui-même.

L'excès d'acide lactique détruit complètement la réaction, et un lavage du coagulum, poussé jusqu'à neutralisation, ne lui rend pas ses propriétés. Les acides minéraux agissent comme les acides organiques, mais à moindre dose.

Si l'on traite le lait par l'alcool à 95° (5 centimètres cubes de lait pour 10 centimètres cubes d'alcool) et si, l'on lave le coagulum à l'eau distillée, les eaux du lavage donnent la réaction de Dupouy, mais ne décomposent pas non plus l'eau oxygénée. Ce fait constitue une nouvelle preuve de la non-identité des deux ferments. L'alcool, qui a servi à la précipitation, est évaporé à basse température (35°); le résidu, repris par l'eau, ne donne pas la réaction de Dupouy et ne décompose pas l'eau oxygénée.

De ces expériences, M. Sarthou conclut à l'existence d'une *catalase* dans le lait de vache; ce ferment est insoluble dans le lactosérum et dans l'eau; il est précipitable par les acides

minéraux et organiques, ainsi que par l'alcool. La caséine n'agissant pas sur l'eau oxygénée, on doit admettre avec M. Sarthou la présence, dans le lait, d'une substance albuminoïde insoluble, qui décompose l'eau oxygénée, mais qui perd cette propriété par l'ébullition.

La catalase a fait également l'objet des études de MM. Chodat et Bach¹.

Physiologie. — Doit-on considérer la catalase comme une oxydase ou comme une réductase?

M. Lœw² penche pour la première hypothèse. Il n'en donne pas de preuve convaincante. Il dit cependant avoir obtenu l'oxydation de l'hydroquinone, avec la catalase. M. Pozzi-Escot³ n'a pu arriver à ce résultat : il considère la catalase comme une réductase, et il admet⁴ qu'elle doit être identifiée au philothion de Rey Pailhade.

De même que Lœw, M. Chodat et Bach⁵ rangent la catalase parmi les ferments oxydants. « La catalase, disent-ils, est un ferment décomposant l'eau oxygénée, avec dégagement d'oxygène. » Mais nous avons vu que le fait de dégager de l'oxygène avec l'eau oxygénée ne permet pas de classer la catalase parmi les oxydases.

D'après MM. Chodat et Bach⁶, les hydrogénases n'auraient, selon toute vraisemblance, aucun rapport avec la catalase.

1. Chodat et Bach. Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante. VI. Sur la catalase. *Ber. D. D. Bot. Ges.*, t. XXXVI, p. 1756 à 1761.

2. Lœw. *U. S. Dept. of. agric. rap.*, n° 68, p. 39, Washington, 1901.

3. Pozzi-Escot. Oxydases et réductases, p. 101.

4. Pozzi-Escot. Propriétés catalytiques des hydrogénases. Identification de la catalase et du philothion. *Bull. Soc. Chimique*, 5 avril 1902, 3^e série, t. XXVII-XXVIII, p. 281 à 288.

5. Chodat et Bach. Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante. VI. Sur la catalase. *Ber. D. D. Bot. Ges.*, t. XXXVI, p. 1756 à 1761.

Id. Sur l'état actuel de nos connaissances sur les ferments oxydants végétaux. *Biochemisches Centralblatt.*, Bd. I, n° 11 et 12, 15 mai et 1^{er} juin 1903.

6. *Loc. cit.*

M. Oscar Löw¹ pense qu'il faut identifier la catalase et l'enzyme qui décompose l'eau oxygénée, et dont la présence dans le lait a été signalée par Raudnitz².

Le philothion accompagne la zymase de Büchner.

En 1897, Büchner³ démontra la présence, dans les cellules de levure, d'un enzyme capable de provoquer la fermentation alcoolique. Pour obtenir cet enzyme, auquel Büchner donna le nom de *zymase*, on soumet la levure à une pression énergique. On obtient un liquide très actif, provoquant la fermentation alcoolique, en l'absence de toute cellule⁴.

Le suc de levure contient du philothion. En 1899, M. Wroblewski⁵ a dit, à propos des substances qu'on rencontre dans le suc de levure de Büchner : ce sont d'abord des diastases, c'est-à-dire la sucrase, une diastase protéolytique, peut-être des *oxydases*, et enfin une *substance réductrice*, capable de donner de l'hydrogène sulfuré avec le soufre, et de l'acide iodhydrique avec l'iode.

1. O. Löw. Une remarque sur la catalase. *Z. Biol.*, t. XLIII, p. 256, 257.

2. Raudnitz. *Z. Biol.*, t. XL, p. 91.

3. Büchner Alkoolische Gährung ohne Hefezellen. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, t. XXX, 1897, p. 117.

Ueber zellen freie Gährung. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, XXX, p. 110, XXXI, p. 568 à 574. Procédé pour la fabrication des levures d'attente. Brevet Allemagne, 1897, 2668, n° 97240.

Ed. Büchner. und Rapp. Alkoolische Gährung ohne hefezellen. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, 1897, t. III, p. 2670; 1898, t. I, p. 209 et 1084; 1898, t. I, p. 109.

Id. Ueber zellenfreie Gährung. *Ostr. Chem. Zg.*, 1898, n° 7.

4. Ed. Büchner. Sur la zymase. *Wochenschrift Brauerei*, t. XVIII, p. 197 à 201.

Zymase aus getodteter Hefe. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXIII, p. 3307 à 3310.

Ed. Büchner et Albert Spita. Zymasebildung in der Hefe. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 1703 à 1706.

5. M. Wroblewski. Gährung ohne Hefezellen. *Central. blatt f. Physiol.*, t. XII, p. 697.

Id. Zusammensetzung. der. Büchner'schen Hefepressaftes. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXI, p. 3218. Analyse in *Bull. Soc. Chim.*, Paris, 1898. Travaux étrangers, p. 336.

Id. Ueber. Büchner'schen Hefepressaft. *Centr. bl. f. Physiol.*, t. XIII, p. 284 à 297.

CHAPITRE IX

MODE D'ACTION. — RÔLE PHYSIOLOGIQUE DES FERMENTS OXYDANTS ET RÉDUCTEURS

« Les oxydases, dit Duclaux¹, semblent être les diastases de respiration. Leur caractère essentiel, celui qui leur fait une place à part, est de permettre à l'oxygène atmosphérique de se porter rapidement, à la température ordinaire, et dans des conditions qui restent physiologiques, sur des corps que, sans les oxydases, il n'attaquerait que plus lentement. On peut donc les considérer comme des agents de transport de l'oxygène, et elles font penser de suite aux globules du sang ou plutôt à l'hémoglobine des globules. Nous pouvons donc les appeler diastases de respiration. »

Comme le fait remarquer le professeur Bourquelot², c'est Schœnbein qui le premier a montré le rôle physiologique des substances oxydantes. En effet à la fin d'un mémoire intitulé : « Ueber die Selbstblauung einiger Pilze, und Vorkommen von Sauerstofferregern und Sauerstofftragern in der Pflanzenwelt³ », se trouvent consignés des aperçus, du plus haut intérêt, sur les propriétés générales des substances oxydantes et sur leur rôle probable dans la respiration des végétaux et des animaux.

Mais comment agissent ces diastases ?

Le mode d'action général des diastases a été étudié par un

1. Duclaux. *Traité de microbiologie*, t. II. Diastases, toxines et venins, p. 565.

2. Em. Bourquelot. Sur la présence générale dans les champignons d'un ferment oxydant agissant sur la tyrosine. Sur le mécanisme de la coloration du chapeau de ces végétaux. *Bull. Ser. Mycologie de France*, 1897, vol. XIII, p. 65.

3. Schœnbein. *Verhandlungen der Naturforsch. Gesellsch. in Basel*, 1856, p. 339.

grand nombre de savants, notamment en France¹, par MM. Hanriot², Duclaux³, Victor Henri⁴, et, en Angleterre, par Reynold Green⁵, enfin en Russie par Slovzow⁶. Ce savant a examiné les lois qui régissent l'action des oxydases. Nous ne les examinerons pas en détail. Disons seulement que, sous un poids très minime, elles sont aptes à opérer des transformations considérables. Déjà Berzelius avait comparé ces réactions diastasiques aux phénomènes dits catalytiques. Ajoutons qu'il existe deux théories pour expliquer l'action des enzymes :

1° La théorie de la diastase-propriété défendue par Nøgeli et de Jager. Les enzymes agiraient, non comme des substances, mais comme des forces. Ces auteurs appuient leur opinion sur les expériences de Wittich et Fick.

M. Arthus est également partisan de la théorie des enzymes propriétés.

2° La théorie des enzymes-substances. — M. Duclaux repousse la théorie des enzymes-propriétés. « C'est là, dit-il du pur mysticisme, que la science repousse légitimement de son domaine. » M. Effront est également de cette opinion⁷.

M. Émile Fischer⁸, en Allemagne défend des idées analogues.

1. R. Green, M. Laulanié a donné un excellent travail critique de l'action des oxydases.

Théorie des oxydases. In *Physiologie*, Fasc. I, p. 352.

2. Hanriot. Mécanisme des actions diastasiques. *Ac. Sc.*, CXXXIII, p. 146, 6 janvier 1901 et *Soc. Biol.*, 1901, 26 janvier, t. LIII, p. 67. *J. Ph. et Ch.*, 1901, t. XIII, p. 278.

3. Duclaux, Action des diastases. *Ann. Inst. Past.*, octobre 1897. *Traité de microbiologie*, t. II. Diastases, toxines et venins.

4. Victor Henri. Théorie générale de l'action de quelques diastases. *Soc. Biol.*, LIV, p. 1217, 8 novembre 1902; *id.*, théorie générale de l'action de quelques ferments. *Ac. Sc.*, t. CXXXV, p. 916 à 919, *id.*, loi générale de l'action des diastases, Paris, Hermann, 1903.

5. R. Green. Action de la lumière sur les diastases, signification biologique de ces dernières, *Proceedings of the Royal Society of London*, t. LXI, p. 25 à 28, London Harrisson et Sons. En Allemagne, M. Jacoby, Oxydations ferments. *Ergebnisse der Physiologie*, 1902, p. 230 à 236.

6. Slovlow. Loi de l'action des oxydases. *Vratch. Gaz.*, 1901, t. XXII, p. 1319.

7. Effront. Les enzymes. Paris, Naud, 1899, p. 48.

8. Émile Fischer. Einfluss der Configuration Auf die Wirkung der Enzyme,

Il a démontré, en effet, que, dans leurs actions, les diastases tiennent compte de l'arrangement de la molécule. Cette théorie est une preuve de l'individualité des diastases; elle est, par conséquent, en désaccord avec la théorie des enzymes-propriétés.

D'après M. Pozzi-Escot, les diastases seraient des corps labils, et on sait avec quelle facilité les substances labiles peuvent transformer l'énergie calorifique en énergie chimique; dès lors les oxydases agiraient de la même manière. On conçoit aussi sans difficulté, la raison pour laquelle une diastase peut transformer un nombre incalculable de molécules du corps auquel elle transmet l'énergie qu'elle a absorbée. On sait que les corps labils agissent ainsi, et peuvent être de vrais agents catalytiques.

Rôle physiologique des oxydases, chez les végétaux et les animaux. — Les oxydases végétales sont les mieux connues. Ce sont celles, en effet, dont on peut le plus facilement étudier l'action, non seulement *in vitro*, mais encore dans les tissus végétaux eux-mêmes. L'oxydase y est souvent accompagnée d'un chromogène, qui met en évidence l'action oxydante du ferment. Ainsi la tyrosine existe dans les champignons en même temps que la tyrosinase, le laccol coexiste avec la laccase dans l'arbre à laque, etc.

Les oxydases végétales sont aussi les plus actives. Leur étude est donc beaucoup plus facile que celle des oxydases animales, sur le rôle desquelles on est loin d'être d'accord. C'est ainsi que MM. Röhmman et Spitzer, Abelous et Biarnès admettent que le sang possède un pouvoir oxydant, tandis que M. Paul Portier déclare que l'oxydase n'existe pas dans le sang circulant. C'est ainsi encore que MM. Abelous et Biarnès trouvent des ferments oxydants dans les organes, tandis que M. Portier localise exclusivement l'oxydase dans le leucocyte.

Quelle est donc la part qu'il convient d'assigner à ces fer-

ments diastasiques? C'est un problème fort difficile à résoudre.

« Pour qui réfléchit, dit le professeur Bourquelot¹, aux combinaisons qui peuvent résulter de l'action simultanée des ferments oxydants et des ferments hydratants, il n'est pas douteux que cette action doive être l'origine d'un grand nombre de principes immédiats renfermés dans des tissus vivants. »

M. le professeur Émile Bourquelot² ajoute : « l'étude de l'action combinée de ces deux ordres de composés va apporter des données nouvelles permettant d'expliquer la formation de certains produits dans les tissus vivants ».

L'expérience suivante, qui est due à M. Bourquelot, vient à l'appui de cette opinion : dans une solution étendue de salicine, on ajoute d'abord quelques centigrammes d'émulsine, puis une petite quantité d'un précipité contenant un ferment oxydant. Ce précipité a été obtenu en mélangeant une solution de gomme arabique, préalablement portée à 110° à l'autoclave, puis refroidie, à du suc de *Russula cyanoxantha* (champignon riche en ferment oxydant), en ajoutant de l'alcool à 95°, et en faisant sécher le précipité, séparé par filtration, dans une cloche à dessiccation. On agite à plusieurs reprises. Dès le second jour, on perçoit l'odeur de l'aldéhyde salicylique. La formation de cet aldéhyde peut s'expliquer ainsi : dans une première phase, la salicine (glucoside de l'alcool salicylique) est dédoublée, par l'émulsine, en glucose et alcool salicylique ; dans une seconde phase, l'alcool salicylique, sous l'influence du ferment oxydant, absorbe l'oxygène de l'air et donne de l'aldéhyde salicylique.

M. le professeur Bourquelot³ tient pour vraisemblables des réactions analogues chez les êtres vivants : « Il est permis en particulier, dit-il, de penser que celles dont il vient d'être question, se produisent dans la Spirée ulmaire ou Reine des prés (*Spiraea Ulmaria*). On a signalé, en effet, la présence de

1. Bourquelot. Les ferments solubles. Paris, 1896. Avant-propos, p. VIII.

2. Bourquelot. Actions successives d'un ferment soluble hydratant et d'un ferment soluble oxydant. *Soc. Biol.*, 1899, t. XLVIII, p. 314.

3. Bourquelot, *Loc. cit.*

la salicine dans la racine de cette plante, et l'on sait que ces fleurs doivent leur odeur à l'aldéhyde salicylique. »

On pourrait citer d'autres exemples de l'action successive d'un ferment hydratant et d'un ferment oxydant : une oxydase, mise en présence d'albumine, n'exerce sur ce corps aucune action. Mais si l'on ajoute à ce mélange, un ferment digestif suffisamment actif, comme la pancréatine, il se produit une dégradation de la matière albuminoïde. On peut obtenir ainsi de la tyrosine. Alors le ferment oxydant agit à son tour sur ce chromogène, et la liqueur se colore en noir.

M. le professeur Armand Gautier pense également que les phénomènes de dédoublement et d'hydratation précèdent et préparent les phénomènes d'oxydation. « Ce n'est qu'ultérieurement, après le premier stade de dédoublement hydrolytique, dit le savant chimiste, que les produits, dérivés par hydratation des albuminoïdes du protoplasma vivant, seront soumis à l'action de l'oxygène du sang, qui oxydera le sucre, le glycogène, les graisses, etc., toutes les substances oxydantes en un mot, pour les transformer définitivement en produits excrémentiels, et principalement en eau et gaz carbonique ».

Donc dans la nature, les réactions procèdent lentement, par dégradations successives. C'est par ce procédé que se fait la régulation de la vie animale.

On peut comparer ces actions successives des ferments hydratants et oxydants à celles qui se produisent sous l'influence de deux ferments hydratants, n'agissant pas sur les mêmes corps. Ces phénomènes ont été nettement mis en lumière par le professeur É. Bourquelot et par M. H. Hérissey, à propos de l'action des ferments solubles sur le gentianose¹.

M. Bourquelot a, en effet, montré que le gentianose est formé de deux molécules de glucose et d'une molécule de lévulose.

1. Bourquelot et Nardin. Sur la préparation du gentianose. *J. Ph. et Ch.*, 6, 1898, vol. VII, p. 289. *Ac. Sc.*, 1898, p. 280.

Bourquelot. Sur la physiologie du gentianose. Son dédoublement par les ferments solubles. *J. Ph. et Ch.*, 6, 1898, vol. VII, p. 369.

Bourquelot et Hérissey. Sur la constitution du gentianose. *J. Ph. et Ch.*, 6, 1901, vol. XIII, p. 305. *Soc. Biol.*, 1901, vol. LIII, p. 236.

Si on met en présence de l'émulsine et du gentianose, le ferment n'exerce, sur le sucre, aucune action. Mais si on ajoute de l'invertine, ce ferment sépare le levulose, et il reste un complexe formé de deux molécules de glucose: c'est le gentiobiose (Bourquelot). L'émulsine peut alors agir sur ce corps et le dédoubler en deux molécules de glucose, ce qu'elle ne pourrait faire avant l'addition d'invertine.

MM. Enriquez et Sicard¹ font remarquer « que cette symbiose des ferments solubles diastasiques, à laquelle fait allusion M. Bourquelot, et qui conditionnerait la vie cellulaire normale, n'est pas sans rappeler, dans quelque mesure, les symbioses des ferments organisés qui peuvent présider, comme l'on sait, à certaines déterminations pathologiques ».

Les fonctions des oxydases chez les êtres vivants ont donc donné lieu à des interprétations variées. Les oxydases auraient :

- 1° Une fonction respiratoire à laquelle on peut rattacher le rôle dans la croissance;
- 2° Un rôle dans la protection de l'organisme.

1° RESPIRATION. — Nous nous trouvons en présence de deux théories.

Pour les uns le ferment oxydant agirait directement, en oxydant les matières réductrices. A cette manière de voir se rangent MM. Abelous et Gérard², qui démontrent qu'il existe dans les organes à la fois une diastase réductrice et une oxydase directe. Pour les autres, la puissance de l'oxydase ne se manifesterait qu'en présence des peroxydes. A cette discussion se rattache la question de savoir si l'eau oxygénée peut exister dans les tissus de l'organisme.

Première théorie. — Nous connaissons la théorie de M. Gabriel Bertrand³.

La puissance d'une oxydase est proportionnelle à sa teneur

1. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme. Paris, Baillière, 1902, p. 14.

2. Abelous et Gérard, Présence simultanée d'une diastase réductrice et oxydante dans les organes des animaux. *Ac. Sc.*, t. CXXIX, p. 1023.

3. G. Bertrand. *Ac. Sc.*, CXXIV, p. 1356.

en manganèse : les oxydases seraient des combinaisons albuminoïdes du manganèse, dissociables par l'hydrolyse. Dans ces combinaisons le manganèse jouerait le rôle d'un convoyeur d'oxygène, que les auteurs allemands appellent un « Sauerstoff-überträger ».

La molécule d'oxygène inactif serait scindée, ainsi, en deux atomes actifs. Un de ces atomes pourrait se porter sur le protoxyde, pour reformer du bioxyde; l'autre se transporterait sur le corps oxydable (dans les expériences de M. G. Bertrand c'était de l'hydroquinone ou du pyrogallol). L'oxydase prendrait donc directement l'oxygène apporté par la respiration, et oxyderait ainsi directement les substances oxydables^{1, 2}.

Deuxième théorie, ou théorie des peroxydes. — MM. Bach et Chodat (de Genève³), ne se rangent pas à l'avis de M. Ber-

1. Lire à ce sujet les deux ouvrages suivants : Viault et Jolyet *Physiol. et phénom. chim. de la respiration*. Laulanié, théorie des oxydations in *Phys.* Fasc. I, p. 352.

2. D'ailleurs pour N. Sieber (N. Sieber, Einwirkung der Oxydationsenzyme auf Kohlehydrate; (action des oxydases sur les hydrates de carbone). *Z. Physiol. Ch.*, t. XXXIX, 31 octobre 1903, p. 484 à 512), les oxydases pourraient oxyder directement les hydrates de carbone. N. Sieber, pour le démontrer, a fait différentes expériences, d'ailleurs peu concluantes. L'auteur emploie des préparations d'oxydase, provenant de la fibrine d'animaux (chien, brebis, cheval, veau), dont quelques-uns étaient immunisés contre les maladies microbiennes. La fibrine était d'abord épuisée par l'eau puis par une solution de sel neutre (azotate de potassium à 8 p. 100). Les solutions étaient alors additionnées séparément de sulfate d'ammonium. Enfin les précipités étaient recueillis et dialysés pour éliminer le sel ammoniacal. Ces deux préparations d'oxydase bleuisaient directement le gaïac. Une troisième préparation était obtenue, en traitant par l'alcool le liquide, d'où on avait séparé la seconde oxydase par le sulfate d'ammonium. Cette dernière préparation ne bleuisait le gaïac qu'en présence d'eau oxygénée.

Les solutions ou émulsions aqueuses de ces diverses préparations furent additionnées de glucose, et placées dans l'éthuve. L'auteur constata la disparition d'une notable quantité de sucre, accompagnée d'une absorption d'oxygène et d'un dégagement de gaz carbonique. N. Sieber attribue ce phénomène à l'action exclusive des oxydases. Le fait ne semble d'ailleurs pas exact. En effet, M. G. Bertrand (*Bull. de l'Institut Pasteur*, n° 1, 15 janvier 1904, p. 34), pense, avec raison que la disparition du glucose doit être attribuée à l'intervention des microorganismes. « En effet, dit-il, toutes les expériences quantitatives ont été faites sans antiseptiques, et la durée du séjour dans l'éthuve atteignait jusqu'à un mois. »

3. Sur l'état actuel de nos connaissances sur les ferments oxydants végétaux. *Biochemisches Centralblatt*. Bd. I, n° 11 et 12, 15 mai et 1^{er} juin 1903.

trand, dont la théorie s'appuie, disent-ils, sur l'hypothèse, émise antérieurement par Hoppe Seyler¹, de l'*activation de l'oxygène*. La théorie de Bertrand serait donc exposée aux mêmes objections que celle de Hoppe Seyler.

Hoppe Seyler admet que les *oxydations* dont l'organisme animal est le siège sont d'origine analogue à celles observées dans la putréfaction : elles sont la *conséquence indirecte de l'action réductrice de l'hydrogène*. Le dédoublement de la molécule d'oxygène, sous l'influence de l'hydrogène à l'état naissant, constitue donc, d'après Hoppe Seyler, la véritable source de l'oxygène actif dans l'organisme. A cette conception de l'activation de l'oxygène par scission de la molécule en deux atomes, M. Bach² oppose la théorie des *peroxydes*. Ce savant pense que la transformation de l'oxygène passif en oxygène actif, est le résultat de la formation de peroxydes, qui sont dus eux-mêmes à l'oxydation de corps facilement oxydables.

Sous le nom de « *peroxydes* » l'auteur désigne indifféremment les oxydes contenant le maximum d'oxygène et les oxydes renfermant de l'oxygène actif et pouvant être rapporté au type de l'eau oxygénée HO-OH. Ces deux conditions ne sont pas nécessairement subordonnées l'une à l'autre. *Mais au point de vue qui nous occupe, il faut réserver le nom de « peroxydes » aux seuls composés fonctionnant comme H²O², et caractérisés par la présence au moins d'un groupe O-O. Ce dernier criterium ne semble pas souffrir d'exception. « On sait depuis longtemps, dit M. Bach, que l'oxydation lente de certaines substances, en présence d'eau, donne lieu à la formation d'eau oxygénée, mais de tous les expérimentateurs qui ont eu à s'occuper de ce phénomène. M. Traube³ est le seul qui lui attribue un rôle défini dans l'oxydation de substances « autoxydables », par l'oxygène passif. »*

1. Hoppe Seyler. *Zeit. für. Physiol. Chem.*, II, *Pflügers archiv.*, t. XII, p. 1, 1876.

2. Bach. *Ac. Sc.*, t. CXXIV, p. 951. Sur le rôle des peroxydes dans les phénomènes d'oxydation lente et *Moniteur scientifique*, 1897, t. VII, p. 479 à 492.

3. Traube. *Ber. der. D. Ges.*, 1882, p. 689.

Les réactifs destinés à déceler la présence des peroxydes sont :

- 1° Le sulfate titanique ;
- 2° Le sulfate hypovanadique ;
- 3° Le bichromate de potasse, l'aniline, l'acide oxalique.

Presque toutes les classes de corps chimiques sont susceptibles de former des peroxydes, en s'oxydant à l'air. « Les peroxydes, conclut M. Bach, semblent donc constituer un terme normal de l'oxydation des matières plus ou moins oxydables, quelle que soit d'ailleurs leur nature chimique. »

Divers hypothèses ont été proposées pour expliquer ce phénomène.

1° Schœnbein admet que tout corps, qui se combine à l'oxygène, décompose celui-ci en deux « modifications » : l'ozone (oxygène négatif), qui possède une grande activité chimique, et l'antozone (oxygène positif) qui est beaucoup moins actif. Le premier se combine aux corps oxydables, tandis que le second oxyde l'eau, en formant de l'eau oxygénée.

Les travaux Weltzien et ceux de M. Berthelot¹ ont démontré que la théorie de Schœnbein est dénuée de tout fondement, et qu'il n'existe aucune différence entre les atomes qui décomposent la molécule d'oxygène.

2° Brodie² admet que la molécule d'oxygène se compose de deux atomes polarisés, susceptibles de se fixer sur deux corps différents. C'est la théorie de Schœnbein légèrement modifiée.

3° M. Lœw³ de ses expériences, sur l'oxydation de l'essence de térébenthine, a conclu que cette substance est capable de dédoubler la molécule d'oxygène, et qu'il existe, à côté de l'oxygène passif, deux modifications d'oxygène actif : $O^2 + O$ (Ozone) et O (atome d'oxygène libre).

4° Hoppe Seyler⁴ admet que les substances aisément oxydables peuvent dédoubler la molécule d'oxygène, dont elles

1. Berthelot. *Ann. de Ch. et de Phys.*, t. XXI, p. 146, 1880.

2. Brodie. *Journ. of the Chemie, Soc.*, 2, t. I, p. 316.

3. Lœw. *Ber. der. D. Ch. Ges.*, 1873, p. 108.

4. Hoppe Seyler. *Zeit. f. Physiol. Ch.*, t. X, p. 35.

fixent un atome, tandis que l'autre atome peut oxyder l'eau, à défaut d'autres substances oxydables.

M. Bach s'élève, à juste titre, contre toutes ces hypothèses. En effet, tous les faits tendent à démontrer que l'eau est un corps absolument inoxydable.

M. Moritz Traube considère également comme fausse la théorie de Hoppe Seyler¹. Traube pense que la formation d'eau oxygénée, au cours des oxydations, n'est pas une preuve de la présence d'atomes d'oxygène actifs. L'eau oxygénée n'est pas un produit d'oxydation de l'eau.

En effet, s'il était vrai que du zinc agité dans l'eau, en présence d'air, mit en liberté de l'oxygène actif, capable d'oxyder l'eau pour donner de l'eau oxygénée, les atomes d'oxygène devraient d'abord se porter sur des substances facilement oxydables, telles que l'acide indigosulfurique, l'acide oxalique, etc. ; or, on n'a jamais observé un pareil phénomène, comme l'a démontré Traube². Il se produit, au contraire, un processus de réduction. Si on secoue à l'air libre, du zinc avec une solution de nitrate de sodium, il se forme de l'eau oxygénée et du nitrite de sodium.

5° Mais examinons la théorie des oxydations organiques qu'émet Moritz Traube³. L'auteur allemand se base sur le fait, que l'oxydation des corps très aisément oxydables semble impossible en l'absence totale d'eau. Il ramène tous les phénomènes d'oxydation à la décomposition de la molécule d'eau, qui serait plus facile à scinder que la molécule d'oxygène. M. Bach fait remarquer avec raison que la théorie de Traube intervertit l'ordre des facteurs ; l'eau jouerait ici un rôle physique et non chimique.

« Moritz Traube d'ailleurs, ajoute M. Bach, amène son hypothèse *ad absurdum* en admettant que l'eau est nécessaire à

1. Traube. Zur Lehre von der Autoxydation, langsamen Verbrennung reduzierender Körper; Oxydationen in Thierkörper. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, t. XXII, p. 1515 à 1517.

2. Traube. *Ber. der. D. Ch. Ges.*, t. XV, p. 664, t. XVI, p. 128, t. XVIII, 1886 à 1887.

3. Traube. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, XXI, p. 418.

l'oxydation de l'hydrogène. » Le fait est cependant exact, mais, comme le fait observer le docteur E. Kohn¹, l'eau joue ici le rôle d'un catalyseur. Il est impossible de produire, même à 1000°, la combustion de l'hydrogène dans l'oxygène, quand ces gaz sont rigoureusement secs. L'étincelle électrique, elle-même, est impuissante à déterminer cette combustion, lorsque la quantité d'eau est insuffisante. Mais l'interprétation de ce fait est contestable.

6° Enfin M. Bach émet l'hypothèse suivante : l'oxygène libre ou moléculaire $O = O$, étant un corps passif, ne peut contracter des combinaisons que lorsque l'énergie nécessaire pour disjoindre ses atomes lui est fournie par des agents extérieurs. On peut donc concevoir le passage de l'oxygène de l'état passif à l'état actif, comme une dislocation de la molécule, une rupture des liaisons entre les atomes qui la composent. Il faut pour transformer $O = O$ en $-O - O-$ moins d'énergie que pour transformer $O \equiv O$ en $-O -$ et $-O -$.

Du mécanisme des oxydations qui s'effectuent sur les êtres vivants. — *Théorie de Bach*. — Voici comment M. Bach² applique aux oxydations qui ont lieu sur les êtres vivants sa théorie des peroxydes. La théorie serait exacte aussi bien pour les animaux que pour les végétaux.

Ces oxydations se produisent toujours en présence d'un excès d'oxygène. Tel qu'il se dégage de sa combinaison avec l'hémoglobine, l'oxygène n'attaque pas les matières nutritives (hydrates de carbone, graisses, albumines) qui entrent dans le système animal. Il faut qu'il soit préalablement rendu actif. Cette transformation, qui pour M. Bertrand s'effectuerait par scission de la molécule d'oxygène en deux atomes, se ferait, d'après M. Bach, par l'intermédiaire de corps facilement oxydables. On admet généralement, dit-il, que, sous l'influence de certains agents mal définis, mais agissant à la manière des

1. Kohn. Idées nouvelles sur les phénomènes catalytiques. *Chimie Biologique*, p. 433.

2. Il a fait un certain nombre de ces travaux en collaboration avec M. Chodat.

enzymes, les aliments qui entrent dans le système sont dédoublés en une portion plus oxydable et une portion moins oxydable. Al. Schmidt a montré que le sang des animaux asphyxiés absorbe l'oxygène dans une proportion beaucoup plus forte que le sang veineux normal. Il en conclut que le sang normal produit, sans cesse, des substances aisément oxydables qui, aussitôt formées, se détruisent sous l'action de l'oxygène charrié par le sang.

« Quelle que soit la nature chimique de ces substances, dit M. Bach¹, elles agissent sur la molécule d'oxygène en rompant une seule de ces liaisons et fixant le groupement — O — O — pour former les peroxydes. » Par conséquent, pour l'auteur, un grand nombre de corps existant dans le sang, et que l'on a décrit sous le nom de ferments oxydants, ne seraient que des substances aisément oxydables et aptes à former des peroxydes.

« Dans ces corps un des atomes d'oxygène est *actif* et peut par conséquent oxyder même les substances difficilement oxydables, avec lesquelles il se trouve en contact. La nature chimique des peroxydes fournis par les substances aisément oxydables, varie sans doute avec la constitution de ces substances. Mais comme ces peroxydes doivent eux-mêmes en dernier lieu, se transformer en gaz carbonique et en eau, il est possible que les matières aisément oxydables qui les engendrent, soient de nature très simple, et puissent, dès le début, se disloquer complètement sous l'action de l'oxygène en excès ».

« Par conséquent, disent MM. Chodat et Bach², si les oxydations dont l'organisme est le siège sont beaucoup plus énergiques, c'est parce que l'organisme élabore des substances

1. Bach. Du rôle des peroxydes dans les phénomènes d'oxydation lente. *Moniteur Sc.*, 17 mai 1897, 4^e série, t. XI, 3^e partie, VII, p. 479 à 492. *Ac. Sc.*, 3 mai 1897, et *Moniteur scientifique*, *id.*, p. 544, *Ch. Journ. de Russ. Phys. Chem. Gesell.*, t. XXIX, p. 373.

2. R. Chodat et Bach. Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante. III. Les ferments oxydants sont des corps qui excitent les peroxydes. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, 4^e vol., 1902, p. 3943-3946.

spécialement destinées à faciliter, par leur oxydation, celle des substances difficilement oxydables. »

M. Bach a repris ces expériences avec M. Battelli¹. Ils donnent, des oxydations et dédoublements dans l'organisme animal, une théorie qui diffère de celle de Hoppe Seyler, Gautier, etc. Le glucose, par exemple, doit se transformer dans l'organisme pour mettre en liberté l'énergie qu'il contient. MM. Bach et Battelli supposent que la dégradation des hydrates de carbone se fait par des réactions chimiques alternantes, c'est-à-dire par :

1° Dédoublement ou hydrolyse.

2° Oxydations.

Les dédoublements produisent du gaz carbonique, tandis que les oxydations donnent de l'eau. Les phénomènes d'oxydation, d'après ces auteurs, ne donneraient jamais de gaz carbonique. Ces différents actes sont tous dépendants d'enzymes spéciaux.

MM. Bach et Battelli admettent que le premier terme de la dégradation du glucose est la formation d'acide lactique, qui se divise lui-même en alcool et en gaz carbonique. Stoklasa a montré que la production de ce phénomène exige la présence de deux enzymes. « Les oxydations, disent MM. Bach et Battelli, sont dès lors faciles à comprendre, si l'on pense que les produits de dédoublement, c'est-à-dire l'alcool, le méthane, l'hydrogène, sont à l'état naissant. »

Ces auteurs appuient leur théorie sur la thermochimie, et sur le fait que les corps organiques, traités par des agents oxydants, ne perdent jamais leur carbone à l'état de gaz carbonique. Les enzymes oxydants agissent en enlevant 2 atomes d'hydrogène, pour les remplacer par un atome d'oxygène.

Cinq années plus tard Kastle et Lœwenhard² soutinrent aussi que les oxydases sont de même nature que les peroxydes.

1. Bach et Battelli. Oxydation et dédoublement dans l'organisme animal. *Soc. Biol.*, t. LV, p. 732, 19 juin 1903.

2. Kastle et Lœwenhard. *Americ. Chem. Journ.*, t. XXVI, p. 539 et *Wolher. Z. an. Chem.*, t. XXIX, p. 1, 1904.

MM. Bach et Chodat s'efforcèrent de démontrer la vérité de cette assertion par l'expérience suivante : ils traitèrent du suc frais, de *Lathraea Squamaria*, contenant de l'oxydase, par un courant d'air pur. En même temps ils ajoutèrent goutte à goutte de l'eau de baryte à 1 p. 100 ; ils obtinrent ainsi un précipité de baryte. Ils lavèrent ce précipité, le décomposèrent par l'acide sulfurique et constatèrent qu'il ne donnait pas, avec le sulfate titanique, la réaction des peroxydes, mais que, par contre, il colorait fortement en bleu le réactif iodure de potassium amidon. Or, il est impossible de déceler, avec le réactif de Grüss, la présence d'acide azoteux ; il fallait donc attribuer la mise en liberté de l'iode de l'iodure de potassium à un hydroperoxyde acylé¹.

Mais l'utilisation des peroxydases, ou oxydases indirectes, dans les processus respiratoires, implique la présence, dans l'organisme vivant d'eau oxygénée, ou d'autres combinaisons du genre des peroxydes². Ce fait est contesté par certains auteurs, en particulier par Lœw et Pfeffer. Lœw³ notamment croit avoir trouvé, dans le fait que la catalase est universellement répandue, un argument contre la théorie des peroxydes de la respiration. La catalase aurait, en effet, à ses yeux, pour fonction de détruire rapidement toute trace d'eau oxygénée, poison cellulaire, dont la formation pourrait être un produit accessoire de la respiration. On sait, d'ailleurs, qu'il n'y a pas d'autoxydation, sans formation d'un peu d'eau oxygénée. Il refuse donc à l'eau oxygénée tout rôle physiologique.

Mais Chodat et Bach⁴ cherchent à démontrer qu'il ne faut pas considérer l'eau oxygénée comme un poison du proto-

1. Les corps acylés sont aux corps organiques ce que l'eau oxygénée est à l'eau : ils en diffèrent par un atome d'oxygène en plus.

2. Chodat et Bach. Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zellen. Rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante, première communication. Sur la manière dont la cellule vivante se comporte vis-à-vis de l'eau oxygénée. *Ber. der. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 1275 à 1279, 1902.

3. Lœw. *Chemie der Lebende Zellen*, 1900.

4. Chodat et Bach. Rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante. Formation des peroxydes dans la cellule vivante. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2466.

plasma, en amenant à leur complet développement certains champignons dans des liquides nutritifs contenant constamment jusqu'à O, 68 p. 100 d'eau oxygénée.

D'ailleurs, Würster avait déjà constaté, à l'aide de son réactif, le tétraméthylparaphénylènediamine, la présence d'eau oxygénée partout où il y a oxydation. Mais le réactif de Würster est d'une exceptionnelle sensibilité. Cette sensibilité même a été critiquée par certains auteurs. C'est ainsi que Bokorny a trouvé que l'eau pure, agitée à l'air, fournit la réaction que Würster attribue à l'eau oxygénée. M. Bach, qui a fait en 1894 des recherches sur la présence d'eau oxygénée dans les plantes¹, considérait à ce moment l'argument de Bokorny comme décisif. Mais il pense aujourd'hui que le résultat, obtenu par Bokorny, doit être attribué à l'oxydation des matières organiques, dont la présence dans l'eau est constante.

Un phénomène analogue a été observé par M. Otto², qui a constaté que l'ozone donne, au contact de l'eau, la même fluorescence qu'avec les corps organiques. Suivant M. Otto, cette fluorescence serait due à la présence de matières organiques dans l'eau distillée³.

La théorie de M. G. Bertrand paraît plus conforme à la réalité que celle de M. Bach. En effet, comme le font remarquer MM. Enriquez et Sicard⁴, il est peu probable qu'il se forme, durant la vie, de l'eau oxygénée dans les tissus, car les phénomènes de réduction sont également très actifs. Ajoutons que s'il se produit de l'eau oxygénée, elle sera immédiatement détruite, en raison du pouvoir réducteur des tissus.

On peut donc conclure que :

1° Les oxydations se font grâce aux ferments oxydants directs suivant le mécanisme qu'a exposé M. G. Bertrand.

2° Les ferments oxydants indirects prennent également part

1. Bach. *Moniteur Sc.*, 1894.

2. Otto. *Ac. Sc.*, 7 décembre 1896.

3. Bach. *Mon. Sc.*, 1897, p. 483.

4. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme, Paris, Baillière, 1897, p. 80.

aux oxydations. En l'absence d'eau oxygénée, ils peuvent fort bien emprunter l'oxygène à une autre source. De plus les corps oxydants, tels que manganèse, calcium, fer, jouent un rôle comme excitateurs, accélérateurs des oxydases, en décuplant l'activité des ferments oxydants directs et même des ferments oxydants indirects¹.

Les oxydases présidant aux oxydations organiques, on conçoit le rôle important qu'elles jouent dans la régulation de la chaleur animale². Chez les végétaux, il se produirait d'après Albert F. Woods³, une véritable décomposition de la chlorophylle par les ferments oxydants (oxydases et peroxydases) existant dans les plantes. Ce phénomène jouerait un rôle important dans le mécanisme de la respiration de la plante.

Rôle des ferments dans la croissance. — En 1895, M. G. Bertrand⁴ avait constaté que l'abondance du ferment est en rapport avec l'intensité de la croissance. Les organes en voie de développement rapide sont ceux qui en renferment la plus grande quantité. Certains organes qui, au début de leur croissance, donnaient un produit agissant avec netteté, ne fournissent plus, par la suite, qu'un produit pauvre. M. Portier⁵ ne se range pas à l'avis de M. Bertrand. Pour Portier, si les phénomènes de nutrition sont plus actifs dans les organes jeunes de la plante, cela tient à ce qu'ils sont plus délicats, et par conséquent plus vulnérables. Il considère en effet les oxydases comme des moyens de défense de l'organisme.

Mais cette substance n'existe pas seulement dans les orga-

1. D'après Enriquez et Sicard.

2. R. O. Herzog. Fermentreaktion und Warmetönung. *Z. Physiol. Chem.*, t. XXXVII, 4 février 1903, p. 383, 393, 394 et 395.

3. Woods. Die Zersetzung des Chlorophylls durch oxydierende Enzyme, (Oxydasen und Peroxydasen). *Centr. bl. f. Bakteriöl. u. Parasitenkol.*, t. II, vol. V, p. 745 à 754.

4. G. Bertrand. Recherches et présence de la laccase dans les végétaux. *Ac. Sc.*, 95, t. CXXI, p. 166; *Soc. Biol.*, 95, t. XLVII, p. 579; *J. Ph. et Ch.*, 95, II, p. 280; recherches sur la laccase, nouveau ferment soluble à propriétés oxydantes *Ann. de Ch. et de Phys.*, septembre 1897.

5. Portier. Thèse Paris, 1897.

nismes végétaux, où M. G. Bertrand l'a étudiée. MM. Abelous et Biarnès¹ ont montré l'importance du ferment oxydant dans la croissance. Ils ont constaté en effet que le ferment se trouve dans le sang, surtout dans celui des animaux jeunes, et que le pouvoir oxydant des divers organes est plus énergique chez les jeunes animaux que chez les adultes.

D'après M. Maurice Springer², cette étude apporterait un fort contingent d'arguments, pour démontrer que pendant la période de développement, l'intensité des réactions chimiques est en rapport avec l'énergie de croissance³.

« Avec les oxydases, dit M. Springer⁴, nous assistons à la mise en train des forces vives de l'énergie de croissance. Grâce à ces ferments, les matériaux de la nutrition franchissent cette étape décisive qui les élève dans la réaction biologique pour les constituer en substance vivante. »

La période de croissance est caractérisée, comme cela a lieu dans toute fermentation, par l'activité du processus vital. L'apport de l'oxygène est d'autant plus grand que l'organisme est plus jeune. D'autre part, le nombre de calories produites par kilogramme de substance vivante, décroît avec l'âge ; ce fait prouve que les oxydations diminuent. Il en est de même des résultats que donne la recherche du gaz carbonique exhalé par heure et par kilogramme de matière vivante. On connaissait le bilan de la nutrition pendant la croissance, mais on ignorait le mécanisme intime de ces phénomènes. Les travaux qui ont été faits sur les oxydases ont permis de franchir cette barrière. « Nous trouvons donc absolument concordante, conclut M. Springer, l'étude du nombre des calories par kilogramme

1. Abelous et Biarnès. Nouvelles expériences sur le mécanisme des oxydations organiques. *Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 94.

2. M. Springer. L'énergie de croissance et les lécithines, dans les décoctions de céréales. Masson, Paris, p. 87.

3. Le fait est également mis en lumière dans un excellent article de notre ami M. Fernand Trémolières. (L'énergie de croissance. *Presse médicale*, 30 décembre 1903.

4. Springer. L'énergie de croissance et les lécithines dans les décoctions de céréales. Masson, Paris.

de tissus vivants, l'activité des combustions respiratoires, et maintenant nous connaissons un des ferments qui président aux transformations de la matière. Nous savons que, chez les végétaux comme chez les animaux, sa quantité est en rapport avec l'intensité du mouvement de croissance. Or ces transformations s'accompagnent de production d'énergie calorifique et électrique dont la quantité est proportionnelle à leur intensité. »

M. Jacoby¹ n'est pas de l'avis de M. Springer. Cet auteur considère que les oxydases ne jouent pas, dans la croissance, le rôle fondamental que l'on a voulu leur attribuer. En effet, d'après Jacoby, l'aldéhydase n'apparaîtrait que tardivement chez les embryons des mammifères, et en particulier des pores.

Rôle de défense des organismes. — En 1897, M. Portier émit l'hypothèse² que les oxydases pourraient jouer un rôle dans la défense de l'organisme, et il examina successivement le bien fondé de cette idée chez les végétaux et les animaux.

1° Les oxydases végétales sont les plus actives que l'on connaisse, et leur étude est facilitée par ce fait que le ferment est souvent accompagné d'un chromogène. « Or, un fait que je ne trouve énoncé nulle part, dit M. Portier, c'est que le chromogène ne subit son changement de coloration que s'il se trouve en contact avec l'air atmosphérique, par suite d'une blessure de l'organe qui le renferme ainsi le laccol, la tyrosine ne se colorent que si on fait une section à la plante. » Les champignons ne se colorent en bleu que s'ils sont brisés. Or, les sucres de la plante doivent contenir de l'oxygène en solution. D'après M. Portier, on ne pourrait interpréter ces faits qu'en supposant que l'oxydase et le chromogène sont contenus dans des cellules différentes³.

1. Jacoby. *Zeitsch. f. Physiol. Ch.*, t. XXXIII, p. 128 à 130; sur la première apparition de l'oxydase (aldéhydase) chez les embryons des mammifères.

2. Portier. Les oxydases dans la série animale.

3. Nous rectifions, à ce sujet, une légère erreur de M. Portier. En effet, une semblable opinion a été exposée par M. Lindet. (Oxydation du tannin de la pomme à cidre. *Ac. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 370.) Cet auteur dit que dans la pomme à cidre : « le tannin et le ferment soluble sont localisés dans les cellules

« Quel est donc, le moyen de défense, dit M. Portier, que possèdent les végétaux pour se protéger contre l'envahissement des microorganismes ? » M. Metchnikoff¹ nous le dit : « La membrane cellulaire représente le véritable organe protecteur de la plante... la membrane des cellules végétales est trop résistante pour beaucoup de microbes, surtout pour ceux d'entre eux qui sont incapables de s'introduire activement dans l'intérieur du contenu cellulaire. »

Le professeur Bourquelot² a montré que la coloration du chapeau des champignons est due à l'action d'une oxydase sur un chromogène particulier : la tyrosine. Or, le chapeau est la partie la plus résistante des végétaux. L'oxydase a donc joué un rôle de protection à l'égard de la plante, puisque c'est son action sur le chromogène qui a formé la partie la plus solide du végétal. Mais, si la cuticule est rompue en un point, les microorganismes, qui sont nombreux à la surface de l'organe lésé, vont s'introduire par la brèche, et se développer à l'intérieur du protoplasma. C'est alors que M. Portier fait intervenir l'oxydase. Le végétal possède, dans ses organes facilement vulnérables, un moyen de réparer presque instantanément la brèche faite aux tissus. Ce moyen consisterait, d'après M. Portier, dans l'union de l'oxydase et de son chromogène qui, réagissant l'un sur l'autre, en présence de l'oxygène atmosphérique, forment une nouvelle cuticule, un nouveau vernis protecteur qui recouvre le point lésé, et le protège contre l'envahissement des microorganismes. Ce vernis protecteur est si résistant aux agents chimiques, si inattaquable par les bactéries que l'industrie s'en est emparée. La laque est le meilleur exemple qu'on puisse en donner à ce sujet. De même, si on coupe une partie

spéciales du fruit ». Si l'on coupe le fruit ou qu'on le broie, les deux substances se trouvent en contact et l'oxydation se produit aux dépens de l'air atmosphérique, qui vient en contact au moment du traumatisme. Alors se trouvent réunis les trois facteurs de la réaction : chromogène, oxydase et air.

1. Metchnikoff. Leçon sur la pathologie comparée de l'inflammation, p. 48. Paris, Masson, 1892.

2. Bourquelot. Sur la présence générale dans les champignons d'un ferment oxydant agissant sur la tyrosine; sur le mécanisme de la coloration du chapeau de ces végétaux. *Bull. de la Soc. Mycol. de France*, 1897, t. XIII, p. 65.

du limbe de feuilles de laitue, ou des souches de la luzerne, on constate que la tranche de section noircit facilement. M. Portier en conclut que, chez la plante, l'oxydase existe, toute formée, dans certaines cellules des organes délicats et exposés aux violences extérieures. Le traumatisme, en venant briser quelques cellules, met en même temps en liberté l'oxydase. Le ferment, en s'unissant à la substance qu'il a le pouvoir d'oxyder, forme avec elle un vernis, une nouvelle cuticule, qui emprisonne et immobilise les bactéries, amenées par le traumatisme à la surface de la plaie. Ainsi se trouve rétabli le revêtement qui protège le végétal contre l'envahissement des microorganismes.

L'auteur trouve une preuve, en faveur de sa théorie, dans le fait que l'oxydase existe dans certains tubercules (pommes de terre, dahlias), et que c'est seulement à la périphérie de ces organes, qu'on rencontre l'oxydase.

Défense de l'organisme chez les animaux, par les oxydases. — D'après M. Paul Portier¹, la défense de l'organisme chez les animaux se ferait de deux manières :

1° D'une manière purement passive, par un mécanisme analogue à celui que nous avons vu chez les végétaux, c'est-à-dire par des revêtements de cellules différenciées, qui s'organisent en épithéliums stratifiés, qui sécrètent des lames de chitine, des plaques cornées ossifiées, des enveloppes calcaires ou siliceuses, etc.

2° Par un moyen actif : la lutte du leucocyte contre les microorganismes, qui ont franchi la barrière que leur oppose les téguments. M. Portier base sa théorie sur ce fait que l'oxydase serait exclusivement localisée dans le leucocyte. Les belles recherches de M. E. Metchnikoff et de ses élèves, M. Félix Mesnil² en particulier, nous ont fait connaître en détail ce mode de défense de l'organisme. « N'est-il pas remar-

1. Portier. Thèse Paris, 1897, p. 102.

2. F. Mesnil. Sur le mode de résistance des vertébrés inférieurs aux invasions microbiennes artificielles. Thèse Paris, faculté des sciences, 1891. Sur la phagocytose dans la série animale.

quable, dit M. Portier, que nous trouvions précisément localisée dans le leucocyte, dans la cellule adaptée à la défense de l'organisme, l'oxydase qui jouait, chez la plante, un rôle important dans les mêmes phénomènes ». M. Portier examine donc si, chez les animaux, il convient d'attribuer aux ferments oxydants, un rôle dans la lutte de l'organisme contre les microorganismes, et comment il faut comprendre ce rôle.

a. L'oxydase intervient-elle dans le phénomène de la phagocytose ? Y a-t-il, en d'autres termes, sécrétion d'oxydase dans la vacuole des phagocytes qui contient une bactérie ?

L'auteur laisse cette question sans réponse; il n'a pu, en effet, au cours de ses expériences, faire ingérer des grains de gaïac incolores aux phagocytes. Il ajoute que les propriétés curatives ou préventives des sérums ne sont dues probablement qu'à des substances qui seraient mises en liberté par le leucocyte, au moment de la coagulation, ou postérieurement à cet acte physiologique. M. Portier admet que c'est précisément dans ces circonstances que l'oxydase est elle-même mise en liberté.

b. L'oxydase serait-elle capable d'atténuer ou de détruire certaines toxines ? Pour répondre à cette question, M. Portier¹ a fait les expériences suivantes, que nous verrons de plus près, à propos des applications thérapeutiques des oxydases. Il a placé, dans un flacon, parties égales d'une solution de trypsine et d'une solution de ferment oxydant. Il a constaté que le pouvoir digestif de la trypsine est atténué. Il n'en est plus de même, si on emploie une solution d'oxydase stérilisée à l'autoclave. Ce résultat, selon M. Portier, peut présenter un certain intérêt, puisqu'on rapproche beaucoup les toxines des ferments solubles.

Les oxydases végétales offrent un moyen rapide d'atténuer certaines toxines *in vitro*. Les oxydases animales possèdent le même pouvoir, comme l'a démontré M^{me} Sieber². Cet auteur

1. Portier. Les oxydases dans la série animale, le rôle physiol., p. 103 à 105.

2. M^{me} Sieber. Destruction des toxines par les peroxydes et les oxydases d'origines animale et végétale. *Arch. Sc. Biol., Saint-Petersbourg*, t. IX, p. 151

a, en effet, neutralisé et détruit les toxines, à l'aide de peroxydes et d'oxydases d'origines animale et végétale; Nencki et Schoumow-Simanowski¹ sont arrivés à des résultats analogues.

MM. Auguste et Louis Lumière et M. Chevrottier² ont également constaté l'action destructive des oxydases artificielles sur la toxine tétanique.

c. Partant de ce fait que l'oxydase est capable d'atténuer et de détruire certaines toxines, M. Portier a cherché à établir, le procédé par lequel l'organisme amène ces moyens de défense aux points qui ont été lésés. L'attention de l'auteur s'est portée sur le point de l'organisme où l'oxydase est produite physiologiquement, c'est-à-dire sur le caillot sanguin. Portier³ a envisagé d'abord les phénomènes chez les invertébrés parce qu'ils ne sont pas masqués par la présence de l'hémoglobine. Il a constaté que le sang battu des céphalopodes et des crustacés, fournit, en petite quantité, de la fibrine qui est riche en oxydase. Si on laisse les flocons de fibrine, obtenus par le battage, quelque temps à l'air libre, on voit cette substance noircir. On constate, alors, qu'elle a perdu presque complètement la facilité de se dissoudre dans les solutions de sels neutres. Si, au contraire, on plonge les flocons de fibrine encore fraîche dans l'eau bouillante, elle ne noircit plus. De même, M. Léon Frédéricq⁴ a reconnu que, dans le sang des insectes, il se forme, au moment de la coagulation, une substance incolore se coagulant à l'air; une température de 50° empêche

à 170, 1902; *Wratsch Gazette*, n° 4, p. 95, n° 20, 463; Destruction des toxines par le bioxyde de calcium, et les oxydases d'origines végétale et animale. *Arch. Sc. biol.*, Saint-Petersbourg, 1901, vol. II; *Revue générale des Sciences*, 30 janvier 1902, t. XIII, p. 61.

1. Nencki. Destruction des toxines par les peroxydases d'origines animale et végétale. *Centr. blatt. f. Bakteriolog. u. Parasitenk.*, 23, 840 à 880. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 32, p. 573 à 592; *Id.*, 36, 244.

Sieher Schoumowa. Action des oxydases sur les toxines et l'abrine. XI^e Congrès des naturalistes et des médecins. *Ann. Ac. Méd. Milit. Saint-Petersbourg*, 10 avril 1902, p. 695.

2. Lumière et Chevrottier. *Ac. Sc.*, 14 et 21 mars 1904.

3. Portier. *Loc. cit.*, p. 105.

4. Léon Frédéricq. *Éléments de physiologie humaine*, Paris, Gand, 1893, p. 61.

le phénomène de se produire. D'après M. Portier semblable phénomène aurait lieu chez les mammifères, mais il serait masqué par la présence de l'hémoglobine. Il en conclut que le phénomène d'oxydation, de noircissement, et d'insolubilisation de la fibrine, en présence de l'oxygène atmosphérique, est un fait général dans la série animale.

Enfin, M. Portier¹ a constaté, nous l'avons dit, que les cellules phagocytaires se refusent à incorporer des granules de gaïac non oxydés, ainsi que de très fines particules de charbon imprégnées de solution d'hydroquinone, ou de gaïacol. Au contraire, lorsque ces granules de gaïac ou ces grains de charbon sont imprégnés d'une solution de laccase, ils sont très rapidement absorbés par les phagocytes. L'auteur en conclut que le ferment oxydant a transformé une chimiotaxie négative en chimiotaxie positive; il était donc naturel de penser que sa chimiotaxie à l'égard du leucocyte est positive.

M. le professeur Chantemesse admet également que l'oxydase, « celle notamment qui prend naissance dans la destruction des globules blancs, jouit de propriétés chimiotaxiques positives vis-à-vis des globules blancs et exalte leur vitalité. En effet, l'introduction d'une faible solution de laccase dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille, provoque une diapédèse de leucocytes très abondante, et les éléments cellululaires examinés à l'aide de la platine chauffante témoignent d'une activité extraordinaire de leurs mouvements amiboïdes. »

Les oxydases, pour une concentration convenable, possèdent par conséquent, à l'égard du leucocyte, une chimiotaxie positive. De plus, ces substances paraissent exalter l'activité de ces éléments cellulaires. En effet, la fibrine fraîche, laissée en contact avec le sang générateur y serait subtilisée, et disparaîtrait, dans des proportions souvent considérables (3 à 44 p. 100), mais qui varieraient avec la température². Or, cette fibrine est riche en oxydase, que met en liberté le leu-

1. Se reporter à Portier. Les oxydases dans la série animale. Leur rôle physiologique. Paris, Steinheil, 1897, p. 108.

2. M. Portier. Fibrinolyse dans le sang. *Arch. de Physiol.*, 1893, p. 661.

cocyte, lorsqu'il se détruit. En se dissolvant dans le sérum qui la baigne au niveau de la plaie, l'oxydase passe elle-même dans le liquide. Ce sérum devient une solution de ferment oxydant qui doit attirer, d'après M. Portier, un grand nombre de leucocytes des tissus et des capillaires voisins. C'est, en effet, ce qui se produit. Enfin M. Ranvier¹ a mis en évidence ce rôle des cellules conjonctives dans la cicatrisation des plaies. M. Portier rapproche ce fait, de ceux précédemment exposés et résume ainsi sa manière de comprendre les phénomènes qui se produisent au niveau d'une plaie récente : les leucocytes du sang qui s'écoule sont en partie détruits ; ils mettent en liberté leur oxydase, en même temps que leur fibrinogène qui provoque la coagulation du sang et arrête l'hémorrhagie. La couche de fibrine qui est en contact avec l'atmosphère s'oxyde, s'insolubilise, devient probablement « moins attaquable aux bactéries », et rétablit ainsi une barrière provisoire au niveau de l'épiderme lésé. Les couches sous-jacentes de fibrine subissent la fibrinolyse, l'oxydase passe en solution, les leucocytes, les phagocytes arrivent en très grand nombre, les uns s'emparent des bactéries qui avaient été introduites par le traumatisme, les autres, s'appliquent sur les filaments de fibrine et édifient un tissu cicatriciel, d'une façon d'autant plus active, que l'oxydase a exalté leur vitalité. Ainsi est expliqué le rôle physiologique de l'oxydase en même temps que celui de la fibrinolyse.

Lœw² fait également jouer aux oxydases un rôle dans la défense de l'organisme ; mais sa théorie diffère de celle de M. Portier. M. Lœw³ pense, en effet, que la fonction des oxydases se borne à rendre inoffensifs, grâce à des oxydations partielles, les produits de désassimilation du genre des phénols, subs-

1. Ranvier, De l'endothélium du péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale, comment il faut comprendre la guérison par réunion immédiate. *Ac. Sc.*, 1891, t. CXII, p. 842.

2. O. Lœw. *Chemie der Lebende Zelle*, 1900.

3. Lœw. Sur un nouvel enzyme très répandu (A new enzym of general occurrence). Washington. *Bull. of U. S. Department of agriculture*, 1900. Analysé dans Maly, *J. B. T. Ch.*, 1900, vol. XXX, p. 968.

tances dont la présence pourrait être nuisible à l'organisme.

Origine des diastases oxydantes. — La question de l'origine, et du lieu de formation des ferments oxydants, a donné lieu à de nombreuses controverses ¹. Pour certains auteurs, ces ferments seraient formés aux dépens des cellules des organes; ils seraient, pour d'autres, élaborés par les globules blancs. *Ces leucocytes interviennent-ils directement*, comme le veut M. Portier, dans la production des oxydases, ou ne jouent-ils, au contraire, que le rôle d'intermédiaires, de *corps vecteurs*? Si cette dernière hypothèse était exacte, ils emprunteraient, aux divers tissus, des ferments oxydants, et les abandonneraient ultérieurement au fur et à mesure des besoins de l'organisme. La question a été étudiée par de nombreux auteurs, tels que Aso, Portier, etc. Examinons successivement ces différentes hypothèses.

I. D'après certains auteurs les diastases seraient le véritable agent vital de la cellule. Autant « nous aurons de cellules différentes, dit M. Pozzi-Escot ² aussi nombreux seront les modes de nutrition, de reproduction, de sécrétion, en un mot d'assimilation et de désassimilation de la cellule, autant nous aurons de diastases différentes, présidant à ces multiples échanges ».

On doit donc rencontrer côte à côte plusieurs diastases, et c'est en effet ce qui a lieu. Le plus souvent, les diastases sont contenues à l'intérieur de la cellule, et ne peuvent se diffuser que très difficilement. Souvent on trouve, dans une cellule une diastase, et dans une cellule voisine, la substance sur laquelle elle agit. La diastase et la substance étant ainsi séparées, la plupart des auteurs admettent, en particulier MM. P. Portier ³ et Lindet ⁴, qu'il ne se produit aucune réaction dans le tissu.

1. Un excellent travail d'ensemble sur ce sujet a été fait par M. Laulanié. (Théorie des oxydases. *Physiol.*, fascic. I, p. 352).

2. Pozzi-Escot. État actuel de nos connaissances sur les oxydases et les réductases; Dunod, Paris, 1902, p. 24.

3. Portier. Les oxydases dans la série animale, Paris, 1897, p. 98.

4. Lindet. Sur l'oxydation du tannin de la pomme à cidre. *Ac. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 370.

De plus, quelles sont les causes qui influent sur les sécrétions diastasiques ? On sait qu'une même cellule peut se nourrir de substances diverses, et présentant souvent entre elles de très grandes différences. Si on admet que cette assimilation exige le concours de ferments solubles, on peut en induire qu'une même cellule peut sécréter diverses diastases ; le fait est aujourd'hui nettement établi.

Mais étant donnée une cellule susceptible de sécréter diverses diastases, comment se fait cette sécrétion ?

Deux hypothèses sont possibles :

1° La sécrétion se fait d'une manière constante, et en quelque sorte nécessaire ;

2° La sécrétion est subordonnée aux conditions d'alimentation, et partant intermittente.

En un mot, la sécrétion de ces diastases se fait-elle individuellement quand le besoin s'en fait sentir, ou bien la cellule sécrète-t-elle à la fois toutes les diastases ? Certains auteurs pensent que la cellule sécrète à la fois toutes ses diastases. Au contraire, si l'on étudie les conditions de vie des infiniment petits, et en particulier des mucédinés, on arrive à la conclusion inverse, et il semble que la sécrétion des diastases dépende uniquement de l'aliment fourni à la cellule. La solution de la question reste encore à trouver.

Quoi qu'il en soit, l'élaboration des ferments diastasiques doit être considérée comme une fonction d'ordre très général, qui caractérise toute cellule vivante. Suivant la comparaison bien connue de Duclaux, « chaque cellule vivante apparaît, en quelque sorte, comme la cour d'un prince indien, avec sa hiérarchie, son cérémonial immuable et ses domestiques nombreux et spécialisés ». « Ces domestiques nombreux et spécialisés », il était impossible de définir les diastases d'une manière plus heureuse. La diastase est donc un produit de la sécrétion cellulaire. Mais laissons maintenant la parole au professeur Hutinel¹. « C'est dans les glandes annexées à l'appareil digestif,

1. V. Hutinel, *La Presse médicale*, 13 novembre 1901. Les sécrétions cellulaires. Cours de pathologie interne. Leçon d'ouverture du cours.

dit-il, dans les glandes salivaires, dans les glandes gastriques, dans le pancréas, que nous trouvons le type le plus anciennement connu, et je dois le dire, le plus net encore des sécrétions cellulaires. Chaque cellule sécrétante se laisse pénétrer par l'aliment qui lui convient; celui-ci s'incorpore et se combine intimement au protoplasma cellulaire; il s'élève ainsi à un degré supérieur d'organisation.

« Or, en s'organisant, cette matière acquiert des propriétés spéciales, elle devient un ferment soluble, une diastase, un enzyme, qui ne reste pas enfermé dans la cellule, mais qui diffuse dans la masse alimentaire au contact de laquelle il se trouve. Sous son influence, celle-ci se dissout peu à peu, si elle est soluble, se liquéfie, si elle est coagulée, puis se transforme graduellement en une substance dérivée de la première et plus apte à être assimilée. Une proportion insignifiante de ce ferment soluble suffit à transformer des quantités considérables de matières alimentaires, car en agissant il ne se détruit pas, il ne s'use pas et comme le dit Duclaux, « quand il a fini son œuvre, il est prêt à en recommencer une nouvelle ». Il ne faut d'ailleurs pas croire que les cellules digestives de l'animal aient seules le pouvoir d'élaborer des ferments pareils. Ceux que je viens de vous citer ont leur analogue dans le monde végétal. La diastase qui se forme dans les graines, au moment de la germination a de grandes analogies avec la diastase salivaire; de même, certaines diastases végétales capables de dissoudre la fibrine, en milieu neutre ou alcalin, comme la papaine se rapprochent singulièrement de la trypsine ».

Le professeur Hutinel ajoute ¹ : « Cette propriété de sécréter les ferments solubles est une des manifestations les plus importantes de la vie cellulaire. Un être vivant végétal ou animal ne peut s'accroître et se multiplier, il ne peut se défendre contre les substances ou les êtres nuisibles qui l'entourent, sans le secours de ces ferments.

« Ceux-ci s'élaborent dans le protoplasma des cellules et ils

1. V. Hutinel. *La Presse médicale*, 13 novembre 1901, les sécrétions cellulaires. Leçon d'ouverture du cours.

sont indispensables à leur activité. Ils sont, en effet, des agents de décomposition et des agents de synthèse ; et quelle différence entre les réactions chimiques du laboratoire et le travail physiologique des cellules ! Là, on voit réagir des corps qui n'ont entre eux, ce semble, que de très faibles affinités, on voit des substances réputées très stables se décomposer sans difficulté en présence des protoplasmas et cette affinité qui semble singulièrement activée dans la cellule vivante diminue ou cesse quand celle-ci vient à mourir. Les diastases sont les agents les plus actifs de ces mutations vitales ; elles facilitent les réactions chimiques entre certains corps sans entrer dans la décomposition des produits qui en résultent ».

K. Aso¹ suppose qu'il existe des zymogènes pour les oxydases. Les zymogènes causeraient la régénération de ces ferments. Il est probable, dit M. Effront², que la plupart des enzymes proviennent des substances zymogènes, et que les phénomènes de zymogénèse sont aussi fréquents que les phénomènes de destruction des diastases, appelés zymolyses.

II. Le professeur Chantemesse et M. Portier pensent que les oxydases sont élaborées par le globule blanc. Les leucocytes interviendraient directement dans la production de ces oxydases. D'après M. Paul Portier³, les oxydases, dont on constate la présence dans le sang et dans certains organes ne seraient sous la dépendance, ni des substances albuminoïdes du plasma, ni des globules rouges, mais se trouveraient en abondance dans les leucocytes, d'où on pourrait les extraire par la macération dans l'eau chloroformée, ou le fluorure de sodium à 2 p. 100, ou encore par la digestion de ces éléments par la trypsine. L'oxydase proviendrait toujours, et en tous les cas, de la destruction du leucocyte⁴.

1. H. Aso. Sur les enzymes oxydants des corps des plantes. *Bull. of the coll. of agric.*, Tokio, t. V, p. 207 à 235.

2. Effront. Les enzymes et leurs applications, p. 34.

3. P. Portier. Thèse Paris, 1897, p. 54 à 61.

4. P. Portier. *Loc. cit.*, p. 75 à 84. Les oxydases dans le sang des mammifères, leur localisation dans les leucocytes. *Soc. Biol.*, t. L, 23 avril 1898, p. 452.

Pour Portier, ni la globuline, ni la fibrine, ne seraient oxydantes. En effet, si l'on centrifuge le sang on obtient des leucocytes qui sont actifs vis-à-vis de la teinture de gaïac. Si certains auteurs comme MM. Abelous et Biarnès ont constaté la puissance oxydante de la fibrine, c'est uniquement, estime M. Portier, parce qu'elle contient des leucocytes emprisonnés dans ses mailles. M. Hélier¹ admet également que c'est le globule blanc qui sécrète le ferment oxydant du vivant de l'animal. M. le professeur Chantemesse se range également à cette manière de voir.

« Le corps imaginé hypothétiquement par Traube, dit le savant professeur² (il s'agit ici des excitateurs d'oxygène) existe : il se confond avec le ferment oxydant, et on peut donner la preuve de son existence, sinon dans toutes les cellules ou moins dans les globules blancs. »

M. Chantemesse, nous l'avons dit, pense avec M. Portier, que l'oxydase est mise en liberté par la destruction des leucocytes. Mais abstraction faite de cette destruction cellulaire spéciale à un certain élément, peut-on constater dans l'intimité des tissus de l'être vivant et bien portant la présence d'une oxydase? Nous savons que M. Paul Portier a déjà répondu négativement à cette question³. Pour lui, l'oxydase n'existe ni dans le sang circulant, ni dans les tissus de l'animal vivant.

Le professeur Chantemesse émet une opinion analogue. « L'existence d'une oxydase dans le globule blanc est intéressante sans doute, dit-il, mais moins, à coup sûr, que ne le serait la constatation de cette même oxydase dans toutes les cellules qui respirent, c'est-à-dire qui vivent. » Mais il n'admet pas la présence d'oxydase dans les tissus ni les sécrétions. En effet, la présence d'une oxydase avait été signalée dans la bile verte (celle de la vésicule) par MM. Dastre et Floresco. Le professeur Chantemesse préfère l'interprétation de Rudinger. Cet auteur a dit qu'il existe, à l'état normal, une diapédèse des leuco-

1. Hélier. Pouvoir réducteur des tissus, thèse Lyon, 1900.

2. Chantemesse. Le globule blanc. *Presse médicale*, 7 décembre 1898, p. 330.

3. Portier. Thèse Paris, p. 62.

cytes à travers les parois du tube digestif, et que ces globules, traversant en grand nombre les parois de la vésicule biliaire, viennent se détruire dans sa cavité, et mettre en liberté leur oxydase.

Quant à l'oxydase de la salive, M. Chantemesse pense qu'elle est due au fait que cette sécrétion est chargée des produits des globules blancs qui, après migration à travers les amygdales, sont détruits dans le liquide buccal.

M. Chantemesse ne pense pas qu'il y ait lieu d'identifier le ferment glycolytique avec une oxydase, et conclut que le globule blanc possède un ferment oxydant, que met en liberté la destruction des leucocytes.

D'après M. Maurice Springer¹ la présence d'oxydase dans les leucocytes, servirait à favoriser l'énergie de croissance « Les oxydases prédominent dans les leucocytes, dit-il : or les organes lymphoïdes ont une fonction des plus importantes, dans le phénomène de croissance. Prédominants chez le nouveau-né, et dans la première enfance, leur abondance, par rapport aux autres tissus, diminue à mesure que les besoins de la croissance sont moins impérieux. Les leucocytes apportent les éléments de leur nutrition et de leur développement aux organes dépourvus de vaisseaux. » Nous avons vu que M. Portier est d'une autre opinion ; pour lui en effet les oxydases ne jouent qu'un rôle de protection de l'organisme.

M. Springer croit que c'est par voie lymphatique que les oxydases distribuent dans l'organisme certains éléments importants de l'énergie de croissance.

D'autres auteurs pensent que les leucocytes n'interviennent pas directement dans la production des oxydases, mais qu'ils se bornent à jouer le rôle d'intermédiaires ou de corps vecteurs. Dans cette hypothèse, les leucocytes emprunteraient les ferments oxydants aux divers tissus, et abandonneraient ultérieurement ces ferments, au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

1. Maurice Springer. L'énergie de croissance. Paris, Masson, p. 23.

CHAPITRE X

SUR LES DIASTASOLYSINES OU ANTICORPS DES FERMENTS OXYDANTS

Les produits de sécrétions des microbes les mieux étudiés (tétanos, diphtérie) semblent présenter des caractères qui les rapprochent des diastases ; l'élaboration de ferments diastatiques est une fonction d'ordre très général, qui caractérise toute cellule vivante, aussi bien celle des tissus des mammifères, que la cellule microbienne.

Il existe, d'ailleurs, la plus grande analogie entre les diastases d'origine cellulaire, et les diastases d'origine microbienne. Cette analogie s'observe même sur le terrain de l'immunité.

En effet, dans ces derniers temps, les travaux faits à l'Institut Pasteur, en particulier par Metchnikoff et Gessard, ont montré qu'il existe des sérums antidiastatiques, c'est-à-dire des sérums doués d'un pouvoir « anti » vis-à-vis des diastases, d'un pouvoir diastasolytique.

« L'organisme peut réagir et se défendre, aussi bien contre les ferments solubles dérivés des éléments, que contre les toxines microbiennes, disent MM. Enriquez et Sicard¹. Ne peut-on, du reste, chaque jour assimiler de plus en plus les microbes à une cellule vivante qui se développe, assimile et sécrète. »

Cette défense de l'organisme contre les diastases n'a rien qui doive nous surprendre, depuis qu'il est reconnu que les toxines sont des corps très voisins des diastases. Or, on sait, depuis longtemps, que l'organisme est capable de réagir vis-à-vis des toxines. Certaines substances, qui sont des toxines.

1. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme. Paris, Baillière, 1902, ch. IX.

sont identiques, quant à leur action, à certaines diastases; la spermine de Pœhl est une véritable oxydase.

Les toxines et les diastases ne diffèrent pas essentiellement. On ne sait au juste où finissent les toxines et où commencent les diastases. *Natura non facit saltus*.

M. le professeur Duclaux^{1,2} définit une toxine « une diastase qui, au lieu d'agir sur une substance inerte, agit sur une substance contenue dans une cellule vivante, et jouant, dans la vie de la cellule, un rôle physiologique plus ou moins accusé. Les toxines microbiennes sont les ennemis de la cellule, au lieu d'être ses serviteurs, comme le sont les diastases. »

MM. Roux et Versin, Wassermann et Takaki, Metchnikoff³ ont trouvé, dans les virus les mieux connus, non seulement les propriétés chimiques, mais encore les lois générales de fonctionnement des diastases.

C'est en partant de ces faits, que M. Gessard a pu préparer les anticorps des ferments oxydants. Il s'est également inspiré des belles recherches de MM. Metchnikoff et Bordet sur les sérums hémolytiques. Ces deux savants ont, en effet, prouvé le fait suivant : si on injecte à un animal A, du sang d'un autre animal B, (B doit être d'une espèce différente de A), le sérum de l'animal A acquiert des propriétés de destruction (λυσις), vis-à-vis des globules rouges du sang de B, c'est-à-dire qu'il acquiert, vis-à-vis de ces globules, des propriétés hémolytiques.

L'expérience donne des résultats positifs aussi bien *in vitro* que *in vivo*. MM. Metchnikoff et Bordet sont arrivés ainsi à détruire les globules dans le sang circulant. Lorsque la dose de sérum hémolytique injecté à l'animal B était élevée, cet animal pouvait succomber, en présentant de l'hémoglobiurie et des suffusions hémorrhagiques. A dose faible, il ne présentait que des symptômes d'une anémie plus ou moins profonde.

Mais certains auteurs continuèrent ces travaux sur les dif-

1. Duclaux. Traité de microbiologie, t. II, diastases, toxines et venins, p. 16.

2. Duclaux. *Ann. Inst. Past.*, 1897, p. 793.

3. Metchnikoff. *Annales Institut Pasteur*, t. II, 1891, p. 629.

férentes cellules de l'organisme, et tentèrent d'obtenir des sérums doués de propriétés variées. C'est ainsi que l'on chercha à préparer des sérums épithéliotoxique (Dungern), spermatoxique (Metchnikoff), hépatotoxique (Delezenne), névrottoxique (Enriquez et Sicard).

Puis on rechercha si l'élaboration de contrepoisons, également spécifiques, était possible; et on prépara des sérums antihémolytiques, antihémotoxiques, antispermatotoxiques, anticoagulants (Camus, Bordet, Gengou), antiprésurents (Morgenroth¹ et Briot² et F. Mesnil) antitryptique (ou antidiastase pancréatique) (Achalme).

Enfin M. Gessard prépara l'antityrosinase et l'antilaccase. Dans ce but³, il étudia comment réagit la tyrosinase à certains produits ou milieux organiques, et il essaya la réaction de la tyrosinase sur les sérums de quelques animaux: cheval, génisse, lapin, mouton, porc, veau. Dans ce but, il mélangea une goutte de glycérine diastasique, avec des nombres croissants de gouttes de ces sérums, et reporta dans 2 centimètres cubes de solution de tyrosine, une goutte de chaque mélange. Il nota alors des retards croissants.

Tout d'abord, dit-il, avec tous ces sérums la dilution, jusqu'à XII gouttes, a laissé apparaître la coloration dans les vingt-quatre heures. Au-dessus de cette quantité, la dilution à XL gouttes a causé des retards de:

- 9 jours, avec le sérum de veau;
- 8 jours, avec le sérum de mouton;
- 6 jours, avec le sérum de porc;
- 5 jours, avec le sérum de cheval;
- 3 jours, avec le sérum de génisse.

Avec l'albumine de l'œuf, M. Gessard a obtenu les résultats suivants:

XII gouttes ont retardé de 16 jours;

1. Morgenroth. *Centr. bl. f. Bakteriolog.*, t. XXVI, 1899, p. 349.

2. Briot. *Ac. Sc.*, CXXVIII, p. 1359.

3. Gessard. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XV, n° 8, 25 août 1901. Étude sur la tyrosinase.

XIV gouttes ont retardé de 23 jours ;

XXI gouttes ont retardé de 29 jours.

M. Gessard s'est demandé alors s'il ne serait pas possible d'exalter le pouvoir empêchant du sérum normal, et de l'élever au niveau de celui de l'albumine. « C'est désormais une notion bien assise, dit-il, que, pour les diastases aussi bien que pour les toxines, en injectant chez un animal des doses progressivement croissantes de ces corps, on fait acquérir au sérum de cet animal un pouvoir empêchant sur ces toxines et ces diastases. On traduit ce fait, en disant qu'il s'est formé, dans le sang, une antitoxine ou une antidiastase. » M. Morgenroth¹, et M. Briot² ont constaté le fait pour la présure. Se vérifierait-il pour la tyrosinase ? Pour éclaircir ce point, M. Gessard a choisi comme animal d'expérience le lapin et, suivant une technique complexe³, il soumit ce lapin à des injections répétées sous la peau, faites avec des macérations aqueuses de champignons contenant de la tyrosinase. L'animal a bien supporté ces opérations. Après un certain nombre d'injections, séparées par un intervalle de six jours, M. Gessard essaya le sérum, comme il l'avait fait pour le sérum normal ; c'est-à-dire qu'il s'en servit pour diluer, à des titres variables, la glycérine diastasique, et éprouva, dans les conditions habituelles, l'activité de chaque dilution. Grâce à cette méthode, il put constater le pouvoir empêchant du sérum de l'animal ainsi traité, sur l'apparition de la coloration.

Voici les résultats obtenus par M. Gessard (il faut rappeler que le sérum des lapins normaux sous le volume de XII gouttes laissait encore apparaître la coloration dans les vingt-quatre heures) :

Avec III gouttes de sérum de lapin traité, la coloration se fit attendre 2 jours ;

Avec V gouttes de sérum de lapin traité, la coloration s'est fait attendre 5 jours ;

1. *Loc. cit.*

2. *Loc. cit.*

3. Se reporter au compte rendu. *Institut Pasteur*, p. 609, 25 août 1901.

Avec VII gouttes de sérum de lapin traité, la coloration s'est fait attendre 9 jours.

Mais il y a de nombreuses différences individuelles. Quoi qu'il en soit, M. Gessard conclut, dans ces conditions, au retard du phénomène de la coloration.

Ces expériences suffiraient, d'ailleurs, pour confirmer la règle générale, et « établir, dit M. Gessard, la possibilité de créer ou de renforcer le pouvoir empêchant du sérum des animaux, aussi bien vis-à-vis de la tyrosinase, que des autres diastases et des toxines. De telle sorte qu'on pourrait dire, conformément aux idées et à la terminologie adoptée, que nous avons obtenu l'anticorps ou l'antidiastase : l'antityrosinase.

« Je me garderai pourtant de tenir ce langage, ajoute l'auteur¹, il ne ferait que superposer un mot de convention à notre ignorance, de la chose et créer au profit d'idées systématiques une entité qui n'est rien moins que démontrée. Les conclusions qu'on peut tirer de ces expériences sont d'ailleurs passibles d'interprétations trop contradictoires. Mais ayant vidé ce terme d'antityrosinase, des idées d'être et d'attribut fictif qui lui serviraient de support, on pourrait le retenir pour la commodité du discours, n'en plus borner l'emploi au cas où le sérum est en cause, et je ne vois pas ce qui empêcherait de dénommer aussi bien antityrosinase, tous les sels que nous avons vus capables d'empêcher l'action de la diastase. »

L'année suivante M. Gessard poursuit ses recherches sur les antityrosinases², et soutint que les animaux, auxquels on a fait des injections de tyrosinase, donnent un sérum qui neutralise l'action de la tyrosinase, mais, fait nouveau, il montra que, non seulement l'action de la tyrosinase est empêchée quand le mélange est fait préventivement, mais que ce sérum suspend l'action de la tyrosinase sur la tyrosine quand la réaction est déjà commencée.

De plus, le sérum d'animaux injectés avec de la tyrosinase

1. *Loc. cit.*, p. 612.

2. Gessard. Tyrosinase et antityrosinase. *Soc. Biol.*, t. LIV, p. 551, 17 mai 1902.

végétale (comme celle provenant des champignons) n'a pas d'action « anti », vis-à-vis de la tyrosinase animale, préparée avec la glande du noir de sèches et de calmar¹.

Le même auteur a également² montré qu'une tyrosinase animale, injectée à un animal, fait apparaître, dans le sérum de ce dernier, une propriété « anti » vis-à-vis des tyrosinases de même origine. Le sérum est, par contre, sans action sur la tyrosinase végétale. Ainsi, la tyrosinase de Seiches, injectée à un lapin, produit dans le sérum de ce mammifère la propriété « anti ». Cette antityrosinase n'agit que sur la tyrosinase animale. Elle est sans action sur la tyrosinase végétale.

Antilaccase. — Poursuivant ses expériences sur les diastolysines, ou anticorps des ferments oxydants, M. Gessard est arrivé, tout récemment, à préparer un sérum empêchant de la laccase, par injection sous-cutanée de cette diastase au lapin. Pour obtenir ce sérum, M. Gessard³ a employé la laccase de Bertrand, à la dose de 1 gramme dans 10 centimètres cubes d'eau. Il injecta au lapin 6 doses semblables, à intervalle de six jours, quantité qui, d'après M. Bertrand représenterait environ 0 gr. 15 de diastase vraie. Pour mesurer le pouvoir de ce sérum, M. Gessard se sert de l'émulsion de gaïac et de la solution de gaïacol. L'auteur a obtenu, pour la laccase, des résultats identiques à ceux qu'il avait eus pour la tyrosinase, c'est-à-dire une action « anti ». Il remarqua, de plus, que cette antilaccase de l'arbre à laque, empêche, dans une certaine mesure, les réactions provoquées par la laccase de la *Russula delica*. Mais il n'est pas d'avis d'identifier les deux laccases de l'une et l'autre origine, au point de vue des effets de ce sérum.

Enfin M. Gessard a constaté⁴ que l'antilaccase, obtenue avec la

1. Gessard. Tyrosinase animale. *Soc. Biol.*, t. LIV, p. 1304, 22 novembre 1902.

2. Gessard. Antityrosinase animale, *Soc. Biol.*, t. LIV, p. 1398, 6 décembre 1902.

3. Gessard. Antilaccase. *Soc. Biol.*, t. LV, p. 227, 20 février 1903.

4. Gessard. Sur les oxydases des Seiches. *Ac. Sc.*, CXXXVI, 9 mars 1903, p. 631.

laccase de l'arbre à laque, est sans action sur une laccase d'origine animale, par exemple sur celle provenant de la glande du noir de la seiche.

M. Czapek a fait aussi une intéressante étude des antiferments, et en particulier des antioxydases dans le règne végétal, au cours d'un travail publié en 1903; M. Czapek¹ a indiqué que l'oxydation ultérieure de l'acide homogentisique, dérivé de la tyrosine, ne se produit ni dans les racines qui subissent l'action dirigeante du géotropisme, ni dans les bourgeons qui subissent celle du phototropisme. D'après Czapek², ce fait ne serait pas dû à l'absence d'une oxydase mais à la présence d'une antioxydase.

Les antiferments seraient donc des substances, possédant la propriété d'arrêter les réactions provoquées par les diastases. Ces substances seraient de « nature fermentaire », car il suffirait pour les détruire de porter leur solution aqueuse à l'ébullition.

MM. Bourquelot et Hérissé ont montré qu'on s'est peut-être trop avancé dans cette voie, et qu'il ne faut accepter ces idées que sous réserves. Ces auteurs, en effet, ont établi³ « qu'il existe des composés chimiques susceptibles, sous certaines conditions, de présenter les propriétés des antiferments : leurs solutions arrêtent l'action d'un ferment déterminé sans le détruire ; et ces solutions perdent cette propriété par ébullition. » C'est ainsi que MM. Bourquelot et Hérissé ont prouvé que la chaux en dissolution peut jouer le rôle d'antiferment, vis-à-vis de l'invertine, ferment hydrolysant du sucre de canne :

Voici comment ils ont procédé :

Une solution d'invertine a été préparée par macération aqueuse à 2 p. 100, de levure des boulangers, tuée préalable-

1. Czapek. *Ber. d. D. Bot. Ges.*, t. XX, p. 464. Stoffwechsel Prozesse in der geotropisch gereizten Wurzelspitze und in Phototropisch sensiblen Organen.

2. F. Czapek. Antifermente im Pflanzenorganismus. Les antiferments dans l'organisme végétal. *Ber. d. D. Botan. Gesell.*, t. XXI, n° 4, mai 1903, p. 229-242.

3. Bourquelot et Hérissé. Recherches relatives à la question des antiferments. *Soc. Biol.*, 1903, t. LV, p. 177.

ment par l'alcool à 95 p. 100, puis desséchée. Le sucre de canne employé était en proportions telles, que les mélanges en renfermaient toujours 2 p. 100. Les milieux étaient rendus antiseptiques par le thymol ou le toluène.

Les auteurs¹ ont pu ainsi établir les faits suivants :

1° *La chaux, à de très faibles doses, arrête l'action de l'invertine.*

En effet il suffit de 3 milligrammes de chaux hydratée, ajoutés au mélange, pour inhiber l'activité du ferment.

2° *L'activité du ferment n'est que suspendue :*

Si, en effet, au bout d'un certain temps, on fait passer, dans le liquide, un courant de gaz carbonique qui précipite la chaux, le ferment reprend son action sur le sucre de canne.

3° *L'action entravante de la chaux peut être détruite par ébullition.* — La question ne se pose pas pour la solution aqueuse qui conserve ses propriétés après ébullition, mais pour certains mélanges biologiques « tels, que la chaux exerçant, dans ces mélanges, ses propriétés entravantes à la température ordinaire, les aura perdues définitivement après ébullition des milieux qui les renferment. » MM. Bourquelot et Hérissé ont obtenu des résultats concluants, en opérant avec l'albumine d'œuf, et le jaune d'œuf. Une macération de jaune d'œuf frais, dans dix parties d'eau, additionnée de 1 centimètre cube de toluène pour 100 centimètres cubes, se prête tout particulièrement à l'expérience.

MM. Bourquelot et Hérissé ont constaté que l'invertine reste inactive si, à une solution renfermant du sucre de canne et de l'invertine, on ajoute un volume déterminé de ce macéré filtré et bouilli, puis additionné, après refroidissement, de chaux en quantité convenable. Au contraire, l'invertine exerce son action, si on opère de la même manière, mais après avoir fait bouillir le macéré de jaune d'œuf avec la chaux.

Mais remarquons pour terminer, que MM. Bourquelot et

1. Bourquelot et Hérissé. *Loc. cit.*

Hérissey n'ont pas cherché à infirmer les travaux sur les anti-ferments ; ils nous rappellent seulement, qu'il ne faut accepter les conclusions de certains auteurs que sous réserves, et que certains corps, qui ne sont nullement des ferments, peuvent être décrits comme tels.

CHAPITRE XI

PHYSIOLOGIE DES FERMENTS RÉDUCTEURS

Le philothion possède deux fonctions, en apparence contradictoires, la première réductrice et la seconde oxydante. En réalité, ces deux rôles se concilient fort bien. Ces faits sont surtout connus, grâce aux travaux de M. de Rey Pailhade.

1° Action réductrice et hydrogénante. — Nous avons déjà étudié, en partie, les fonctions réductrices et hydrogénantes du philothion. Nous avons vu qu'il donne de l'hydrogène sulfuré avec le soufre, et qu'il transforme, par hydrogénation, la nitrobenzine en aniline ou phénylamine. Le philothion exerce son action réductrice dans l'intimité même des tissus animaux. « Parmi les transformations variées subies, par les aliments, dans les organismes animaux, dit M. de Rey Pailhade¹, il y en a une qui détache de l'hydrogène, presque à le mettre libre. Dès lors un animal est rigoureusement comparable, à l'intensité près, à un chalumeau à gaz hydrogène et oxygène. L'hydrogène du philothion, se combinant avec l'air extérieur, et produisant ainsi une grande quantité de chaleur². »

M. Duclaux³ considère également le philothion comme un ferment d'hydrogénation.

L'action réductrice du philothion peut s'exercer sur un grand nombre de corps ; cette diastase peut décolorer le carmin d'indigo. L'indigo bleu $C^{16}H^{10}N^3O^2$, sous l'influence des agents de

1. J. de Rey Pailhade. Le philothion est un ferment d'hydrogénation. *Bull. Soc. thérapeutique*, 4^e série, t. VI, 17 avril 1901, p. 130.

2. J. de Rey Pailhade, 1903. Sur les propriétés réductrices du philothion. *Soc. Hist. nat.*, Toulouse.

3. Duclaux. *Annales Institut Pasteur*, mars 1897, p. 287.

réduction se transforme, en indigo blanc $C^{16}H^{12}AzO^2$, qui renferme 2 atomes d'hydrogène en plus.

Action du philothion sur la teinture de gaïac. — D'après M. Pozzi-Escot¹, les réductases agiraient sur la gaïacosonide. On a remarqué que certaines substances, bien que contenant des oxydases, ne colorent pas en bleu la teinture de gaïac. Ce phénomène serait dû à la présence concomitante de réductases, qui réduiraient le gaïacosonide. Il y aurait là une cause d'erreur dans la recherche des oxydases, la réaction des oxydases sur le gaïac pouvant être masquée par la présence concomitante de ferments réducteurs.

ACTION SUR QUELQUES SELS OXYGÉNÉS. — Nous avons déjà vu que les réductases sont capables de réduire les nitrates en nitrites (Abelous et Gérard, J. de Rey Pailhade), nous ne reviendrons pas sur ce sujet. En 1901, M. de Rey Pailhade² a obtenu, par voie expérimentale, la transformation des arséniates en arsénites, et M. Rabuteau³ a transformé les iodates en iodures, et les bromates en bromures.

Nous avons vu également l'hydrogénation de la nitrobenzine par le ferment de MM. Abelous et Gérard, diastase qui, pour M. de Rey Pailhade, doivent être identifiées au philothion.

RÉDUCTION DES SULFATES. — D'après M. Quantin⁴, le sulfate de cuivre se réduirait pendant la fermentation du vin. M. Nastukoff⁵ a constaté le même fait pour le sulfate de magnésie. L'agent de réduction serait, d'après certains auteurs, le philothion, ou quelque diastase réductrice voisine.

1. Pozzi-Escot. Sur une importante cause d'erreur dans la recherche des diastases. *Académie des Sciences*, t. CXXXIV, p. 401. *Société chimique*, III, t. XXVII, p. 450 à 464. *Ann. et Revus Ch. Analytique*, t. VII, p. 185.

2. J. de Rey Pailhade. Congrès de physiologie de Turin, septembre 1901.

3. Rabuteau. *Traité de thérapeutique*.

4. Quantin, Sur la réduction du sulfate de cuivre pendant la fermentation du vin. *Ac. Sc.*, t. CIII, p. 888.

5. Nastukoff. Pouvoir réducteur des levures pures, moyens de le mesurer. *Ac. Sc.*, 14 octobre 1895.

M. Olivier¹ a constaté que les sulfuraires transforment directement le soufre en hydrogène sulfuré. Il en conclut que c'est le soufre, qui, sous l'influence d'une diastase encore inconnue, en passant par le terme sulfate, se transforme en hydrogène sulfuré. Tous ces faits permettent de conclure à la réduction des sulfates, par des sécrétions, de nature diastasique, réductrices ou hydrogénante.

ACTION DES RÉDUCTASES SUR L'EAU OXYGÉNÉE. — Elle a été étudiée par M. Pozzi-Escot². On sait que les diastases de réduction décomposent l'eau oxygénée, en même temps que se produit un vif dégagement d'oxygène, pouvant atteindre, en quelques minutes, si l'eau oxygénée, est en excès, plusieurs centimètres cubes.

Nous avons vu également que le philothion, quoique décomposant l'eau oxygénée, ne donne pas, avec cette substance, et la teinture de gaïac, la réaction caractéristique, c'est-à-dire le bleuissement de la teinture; mais décompose l'eau oxygénée, avec dégagement d'oxygène. C'est également de cette manière que se comportent les substances catalytiques. Pour donner, de ce fait, une explication rationnelle, deux théories ont été proposées.

Première théorie. — M. Oscar Lœw (de Tokio) soutient que l'oxygène naissant est insuffisant pour provoquer la réaction du gaïac et que l'intervention d'une action oxydante différente est nécessaire.

Deuxième théorie. — Le gaïacosonide tendrait à se former, mais

1. Olivier. *Bull. Soc. Bot. France*, t. XXIX, 24 mars 1882. Nouvelles expériences de physiologie sur le rôle du soufre chez les sulfuraires. *Ac. Sc.*, CVI, p. 1806.

2. Pozzi-Escot Mémoire sur les propriétés catalytiques des hydrogénases. *Ac. Sc.*, t. CXXXIV, p. 81.

Propriétés catalytiques des hydrogénases. Identification de la catalase de M. Lœw et du philothion de M. de Rey Pailhade. *Bull. Soc. Chim.*, III, t. XXVIII, p. 280 à 288.

Sur un élément diastasique nouveau de l'urine. *Ac. des Sc.*, t. CXXXIV, p. 1832. *Ann. et Rev. de Chim. analytique*, t. VII, p. 212. *Annales de la Société de médecine de Gand*. Mémoire sur les principes réducteurs des tissus vivants, et leur identification avec la catalase de M. Oscar Lœw.

il serait détruit aussitôt par une diastase réductrice. Cette opinion est soutenue par M. Pozzi-Escot, qui a cherché également à établir la loi du phénomène de décomposition de l'eau oxygénée. Dans ce but, il a mesuré les volumes d'oxygène dégagés par une même quantité de diastases, en des temps croissants, puis il a établi l'influence exercée sur ce dégagement par les substances que M. Duclaux appelle « paralysantes ». Cet auteur a constaté que l'action, très rapide au début, se ralentit graduellement, et qu'au bout d'un certain temps, la diastase devient inactive.

Quelle est la cause de ce ralentissement ? Il est possible qu'elle soit due à une oxydation de l'hydrogénase, et que cette oxydation mette un frein à l'action du ferment hydrogénant.

2° Les réductases agents oxydants. — D'après M. Pozzi-Escot¹, le ferment hydrogénant jouirait de la double propriété de :

1° Réduire directement, ou hydrogéner les substances organiques des tissus.

2° Oxyder ces mêmes substances organiques, grâce à une réaction indirecte. Cette hypothèse se rapproche de celle qui fut émise par Hoppe-Seyler ; c'est-à-dire qu'il existerait, dans le sang et les tissus, des substances réductrices qui, s'emparant d'un atome de la molécule d'oxygène O^2 , mettraient l'autre en liberté, et produiraient ainsi de l'oxygène naissant, dont les propriétés oxydantes seraient plus énergiques que celles de l'ozone. Dans l'hypothèse de M. Pozzi-Escot, il y aurait décomposition de la molécule d'oxygène par l'hydrogénase : l'un des atomes s'unirait à l'hydrogène du ferment pour donner de l'eau, l'autre atome devenu libre et à l'état naissant ou ionisé, posséderait une grande activité oxydante.

Ce fait ne doit pas nous étonner : nombre d'actions oxydantes ou réductrices sont réversibles : ainsi le noir de platine est oxydant, et il exerce une action réductrice vis-à-vis des azotates, qu'il transforme, sous certaines conditions, en ammoniac. D'ailleurs, d'après la théorie de M. de Rey Pailhade le

1. Pozzi-Escot. *Bull. Ac. méd.*, 25 mars 1902, 3^e série, t. XLVIII, p. 400 et 401.

philothion serait capable de se comporter indirectement comme un corps oxydant.

En effet, cet auteur a démontré¹ que le philothion RH^1 s'oxyde, $RH^1 + O = R + H^2O$; mais si on appelle R' , une matière oxydable on a $R + H^2O + R' = RH^2 + R'O$.

La matière oxydable R' a donc été oxydée. Nous reviendrons sur cette intéressante théorie.

Rôle physiologique des réductases. — Ces agents de réduction occuperaient dans l'organisme une place aussi importante que les agents d'oxydation.

1° *Rôle dans la respiration des tissus.* — M. de Rey Pailhade étudia, en 1891, le rôle important que joue le philothion dans l'absorption de l'oxygène², puis il démontra en 1897³ que le philothion est oxydé, par l'oxygène, dans les tissus. On sait, dit-il, que chaque ferment d'oxydation agit sur des substances spéciales; par exemple la laccase oxyde l'hydroquinone, mais elle est sans action sur la tyrosine; l'existence de ferments d'oxydation éveillerait donc immédiatement l'idée de matières oxydables sur lesquelles les oxydases de l'organisme porteraient leur action spéciale.

Les matières oxydées à l'aide de ferments d'oxydation étant des substances assez difficilement oxydables, il y a lieu de penser, comme MM. Bourquelot, Armand Gautier et d'autres auteurs, que les aliments subissent des modifications préalables (dédoublément, hydratation, etc.), avant de se combiner définitivement à l'oxygène extérieur.

1. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. Toulouse. impr. Lagarde et Sébille 1902, p. 5 à 8.

2. J. de Rey Pailhade. Recherches expérimentales sur le philothion, principe immédiat répandu dans les deux règnes vivants : son rôle physiologique probable, dans l'absorption de l'oxygène dans la cellule vivante. Paris, Masson, 1891, et Gimet Pisseau à Toulouse. *Soc. Histoire naturelle*, Toulouse, 29 avril 1891. *Ac. Sc.*, Paris, 1^{er} juin 1891. *Ac. de méd.*, 9 juin 1901. *Archives de physiologie de Brown-Séquard*, 1^{er} juillet 1891, p. 612; découverte du philothion, brochure Rey Pailhade.

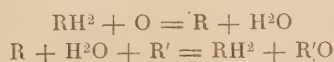
3. J. de Rey Pailhade. Sur l'oxydation des tissus. *Soc. d'Hist. naturelle de Toulouse*, n° 108, 7 juillet 1897.

Mais il y a plus, M. de Rey Pailhade a démontré que le philothion tient en réserve de l'hydrogène facilement cédable aux matières qui en sont avides. Le philothion est donc naturellement oxydable. $2RH + O = 2R + H^2O$. Cette théorie se justifierait par la présence simultanée dans les tissus animaux du philothion et de l'oxydase chargé de l'oxyder¹.

En 1902, ce chimiste² indiqua une théorie du rôle que joue le philothion dans les oxydations organiques.

Nous allons exposer brièvement ses idées.

En 1891, M. de Rey Pailhade avait montré, nous l'avons vu, que le philothion RH^2 paraît remplir d'abord le rôle d'un ferment oxydant indirect. M. de Rey Pailhade pense, en effet, que le philothion ayant perdu son hydrogène, le récupère en décomposant l'eau, en présence d'une matière oxydable R' .



La découverte des oxydases sembla détruire cette théorie. Il n'en est rien. Les deux théories se concilient parfaitement. En effet, l'oxydase va provoquer l'oxydation du philothion. Le rôle du ferment d'oxydation est donc de rendre plus rapide l'oxydation du philothion, de même qu'il accélère la transformation du pyrogallol en purpurogalline. Cet auteur a, en effet, démontré que l'oxydase des végétaux oxyde le philothion, extrait de la levure de bière.

De plus, les tissus renferment à la fois du philothion et de l'oxydase. Si on broie un tissu, on met en contact intime les deux ferments oxydants et réducteurs ; l'oxydase détruit le philothion, par transport de l'oxygène extérieur, de sorte qu'au bout de quelques heures, on ne retrouve plus dans les tissus que

1. De Rey Pailhade. Existence simultanée dans les tissus animaux du philothion et de l'oxydase chargée de l'oxyder. *Soc. Biol.*, 97, t. XLIX, p. 334.

Pouvoir oxydant et pouvoir réducteur des tissus. *Soc. Biol.*, 25 mai 1897, t. XLIX, p. 519. Existence dans les tissus animaux d'une matière réduisant le gaïac bleu. *Soc. Biol.*, 97, 10 juillet, t. XLIX, p. 670.

2. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. Toulouse, imprimerie Lagarde et Sébille, 1902.

le ferment d'oxydation¹. Donc, d'après M. de Rey Pailhade, il y a décomposition de l'eau par les tissus animaux vivants, fait que Boussingault avait déjà démontré expérimentalement pour les tissus végétaux vivants.

Mais cette décomposition de l'eau, est impossible à prouver directement : en effet, les produits surhydrogénés formés n'ont qu'une existence éphémère. Ils ne tardent pas à subir la puissante action de l'oxygène et reproduisent de l'eau. Il serait donc probable, d'après M. de Rey Pailhade², que l'eau se décompose au sein de tous les éléments anatomiques vivants, végétaux et animaux. Ce fait explique qu'une proportion, plus ou moins grande, de l'oxygène consommé par une cellule vivante, peut provenir de l'oxygène de l'eau décomposée par les actions combinées du philothion déshydrogéné R'' et d'une matière oxydable.

La chimie organique offre d'ailleurs de très nombreux exemples d'oxydation de ce genre : c'est ainsi qu'on prépare l'acide gluconique C⁶H¹²O⁷, par l'action du brome sur le dextrose, en présence de l'eau. Le brome fixe l'hydrogène, et le dextrose l'oxygène de l'eau. Quelquefois la décomposition de l'eau sert à hydrogéner. Ainsi le sulfo-indigotate de sodium bleu, s'hydrogène et devient leucodérivé en présence de l'hydrate d'oxyde ferreux en liqueur alcaline.

Régénération du philothion. — « Une objection dit M. de Rey Pailhade³ va se présenter à l'esprit. Comment se reforme le philothion ? Est-ce une graisse ? Est-ce un hydrate de carbone ? Est-ce une matière albuminoïde qui se décompose, pour fournir de l'hydrogène au philothion déshydrogéné. Tout est possible évidemment, mais la théorie de la décomposition de l'eau me paraît la plus naturelle. »

1. De Rey Pailhade. *Soc. d'Hist. naturelle de Toulouse*, 2 juin 1897, sur l'oxydation des tissus.

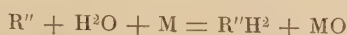
2. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. *Toulouse. Lagarde et Sébille*, 1902, p. 7.

3. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. *Toulouse, Lagarde et Sébille*, 1902, p. 81.

En résumé, voici la théorie de M. de Rey Pailhade. Le philothion est une matière aisément oxydable, composée d'un radical R'' auquel adhèrent faiblement 2 atomes d'hydrogène.

Premier stade : le philothion est oxydé par l'oxygène $R'' H^2 + O = R'' + HO$. Cette oxydation se fait grâce à la présence des oxydases qui existent dans les tissus.

Deuxième stade : le philothion se reforme par décomposition de l'eau. Il s'empare de son hydrogène, tandis que l'oxygène de l'eau se porte sur les matières oxydables des tissus, M, pour les oxyder.



Le philothion se reforme, par conséquent, au fur et à mesure de sa destruction. Cette diastase joue donc un rôle important dans la respiration des tissus.

Il en est d'ailleurs de même pour les végétaux ; en effet d'après M. de Rey Pailhade¹, certaines graines contiendraient simultanément du philothion et de la laccase, et le philothion jouerait un rôle très important dans l'absorption de l'oxygène libre par la graine. De plus, tous les modes d'oxydation, directe ou indirecte, se rencontreraient dans les processus vitaux :

1° Oxydation directe à l'air : hémoglobine réduite, certains alcaloïdes, philothion.

2° Oxydation indirecte, soit par la décomposition de l'eau oxygénée, soit par la scission de la molécule de l'oxygène, O^2 , en deux atomes, ou encore par la décomposition de l'eau. Mais aucune de ces deux théories n'est rigoureusement prouvée.

3° Oxydation directe par les oxydases : en effet certaines graines en germination renferment, à la fois, une oxydase, et une réductase hydrogénase (philothion). « Il est très vraisemblable, dit M. de Rey Pailhade², que dans ces cas il y ait réaction de ces deux principes avec formation d'eau et dégagement sensible de chaleur. »

1. J. de Rey Pailhade. Rôles respectifs du philothion et de la laccase dans les graines en germination. *Ac. Sc.*, t. CXXI, p. 1162, 30 décembre 1895. Le philothion dans le règne végétal. *Soc. Biol.*, t. XLVII, p. 413, 25 mai 1895.

2. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans les oxydations organiques, Toulouse, Lagarde et Sébille, 1902, p. 9.

LE PHILOTHION FERAIT PARTIE DE LA CONSTITUTION DES OXYDASES.

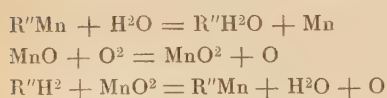
— M. Bertrand¹, dans son essai sur la composition des oxydases, est arrivé à la conception d'un corps protéique de formule $R''H^2$, R'' étant faiblement uni à l'hydrogène. Or, le philothion, dit M. de Rey Pailhade², possède les propriétés prévues par M. Bertrand, puisque, dans le philothion, les deux atomes l'hydrogène adhèrent peu au radical R'' .

Il semble cependant que suivant les tissus, les principes protéiques de formule $R''H^2$ aient des propriétés assez différentes. « Enfin dit M. de Rey Pailhade, il faut remarquer que le philothion, qui, par l'hydrogène qu'il cède si facilement, est un puissant réducteur, un véritable ferment d'hydrogénation³, est aussi une substance très oxydable surtout en présence de la laccase⁴.

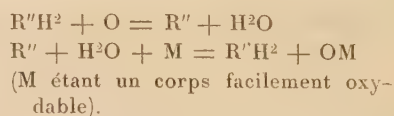
« Bref⁵, l'existence incontestable dans les organismes vivants, du philothion $R''H^2$ et de substances de constitution analogue, en présence du manganèse et probablement d'autres matières encore inconnues, permet de concevoir assez clairement le mécanisme de la respiration des tissus, par une série de combinaisons et de décompositions entre ces substances à actions chimiques opposées. »

Comparons, en effet, la théorie de l'oxydase de M. Bertrand, avec celle du philothion de M. de Rey Pailhade⁶ :

Le ferment $R''H^2$ serait le philothion normal pour M. de Rey



Formules de M. Bertrand.



Formules de M. de Rey Pailhade.

1. Bertrand. *Ac. Sc.*, t. CXXIV, p. 1355.

2. Existence du corps protéique prévu par M. Bertrand dans la constitution des oxydases. *Bull. Soc. Chim.*, Paris. 3^e série, t. XVII, p. 756, 1897.

3. *Annales Institut Pasteur*, 1897, p. 296.

4. *Ac. Sc.*, t. CXXI, p. 1162.

5. J. de Rey Pailhade. *Soc. Chim.*, 1897, p. 1656.

6. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. Toulouse, 1902, p. 10.

Pailhade, tandis qu'il ne serait qu'un corps transitoire pour M. Bertrand. Le véritable ferment oxydant pour M. de Rey Pailhade serait $R''H^2 + MnO^2$. « Cela serait d'autant plus exact¹, dit-il, qu'on augmente le pouvoir oxydant en ajoutant un sel de manganèse. On conçoit donc que $R''H^2$ puisse exister seul sans être associé au bioxyde de manganèse, et alors il deviendrait hydrogénant, le philothion pouvant décomposer la molécule d'oxygène O^2 et l'eau, en présence d'une matière oxydable. »

Les formules, que nous venons de voir, expliquent la possibilité de *réversibilité de l'oxydase*. $R''H^2$ associé à MnO^2 est oxydant; $R''H^2$ seul ou associé au soufre devient hydrogénant. Dans le même ordre d'idées, M. Hanriot a démontré la réversibilité du pouvoir de la lipase.

D'après M. de Rey Pailhade², la connaissance des oxydases et des réductases permettrait de concevoir un mécanisme rationnel de la contraction musculaire. « On sait, dit-il, que le moteur musculaire n'est pas un moteur thermique, en effet, pendant qu'un muscle soulève un poids, on ne constate pas dans l'organe le passage d'une température élevée à une température basse. Il y a donc transformation d'un travail chimique, en travail mécanique.

« Le muscle fonctionnerait donc comme une pile, dont l'électricité est employée à produire du travail mécanique. Nous avons vu que, d'une part, les oxydases sont caractérisées par de l'oxygène presque libre ou ionisé, et que, d'autre part, le philothion, et d'une manière générale les hydrogénases ont, au contraire, de l'hydrogène ionisé. Or, Grove a montré dès 1839, que les gaz oxygène et hydrogène, disposés convenablement, et réunis par un conducteur, forment une pile puissante. Il me semble que les deux ferments, oxydase et philothion, placés dans les cellules à côté l'un de l'autre présentent une grande analogie avec la pile à gaz de Grove : tant

1. *Loc. cit.*

2. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. Toulouse, 1902, p. 12.

que le circuit n'est pas fermé il n'y a pas production active d'électricité; mais que, sur un commandement du système nerveux, il se ferme, l'électricité se produit, et l'organisme l'emploie à produire du travail mécanique, par l'intermédiaire du muscle qui ne s'échauffe pas pendant la combinaison de l'oxygène avec l'hydrogène des deux ferments. »

3° M. Lœw pense, de plus, que les réductases détruisent énergiquement toute trace d'eau oxygénée dans les cellules, aussitôt après sa formation. En effet, ce composé qui est un antiseptique puissant, exercerait sur les cellules une action nuisible.

M. Lœw appuie son opinion sur les deux raisons suivantes : les réductases détruisent l'eau oxygénée, et le philothion est très répandu dans la nature. Il est, en effet, possible qu'il se forme de l'eau oxygénée dans la cellule vivante pendant la période de la respiration. De récentes recherches semblent, en effet, démontrer que les atomes d'hydrogène labil dans un composé organique sont aptes à donner de l'eau oxygénée au contact de l'oxygène libre¹. Le philothion serait donc chargé de détruire l'eau oxygénée, au fur et à mesure de sa formation.

Il semble, dit Lœw, qu'il n'existe pas un seul groupe d'organismes, pas un seul organe, pas une seule cellule végétale ne renfermant cette diastase : or, ce fait qui ne peut être accidentel, a été, récemment encore, contrôlé par les travaux de M. Batteli et M^{lle} Stern² dont les expériences avaient pour but de rechercher la richesse, en catalase, des tissus d'un animal à sang froid (grenouille) et d'un animal à sang chaud (cobaye). Ces recherches ont démontré que :

1° Des tissus à métabolisme très actif comme les muscles et le cerveau possèdent peu de catalase.

2° Aucun organe n'en renferme une quantité aussi grande que le foie;

3° Les organes, à fonction chimique spécialisée, tels que le

1. Eugène Bamberger. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, vol. 33, p. 113.

2. Battelli et M^{lle} Stern. Richesse en catalase des différents tissus animaux. *Académie des Sciences*, 11 et 18 avril 1904.

foie et le rein, possèdent, chez la grenouille des quantités de catalase voisines de celles que l'on trouve chez le cobaye.

4° Enfin la catalase doit être en rapport avec l'intensité des phénomènes du métabolisme général, puisque les tissus de la grenouille (cœur, muscles, poumons, sang) possèdent une quantité de catalase notablement inférieure à celle qui existe dans les mêmes tissus des animaux à sang chaud.

M. Oskar Lœw¹ considère donc que la propriété principale de la catalase est de détruire le peroxyde d'hydrogène, or, il admet également qu'il y a production d'eau oxygénée dans les cellules vivantes. En effet, différents travaux ont démontré qu'il suffit que les atomes d'hydrogène labil viennent au contact d'oxygène libre pour provoquer la formation d'eau oxygénée. (Bamberger², W. Manchot³, Engler⁴, Baeyer⁵.) Lœw émit alors l'hypothèse, que la catalase serait chargée de détruire l'eau oxygénée, au fur et à mesure de sa production dans les cellules vivantes. La destruction de l'eau oxygénée paraît, en effet, utile à la cellule, car le peroxyde d'hydrogène ne peut pas être employé directement, comme agent oxydant, par le protoplasma vivant; il attaquerait, en effet, les groupes actifs de la matière protéique vivante, au lieu d'agir sur les thermogènes accumulés dans la cellule; le résultat certain de cette intervention du peroxyde d'hydrogène serait, en effet, le dépérissement ou la mort de la cellule. Donc, pour M. Lœw, la catalase serait un agent protecteur de la cellule⁶. Mais en outre l'oxygène, mis en liberté par cette action destructive de la catalase sur l'eau oxygénée, doit pouvoir être utilisée immédiatement

1. Lœw. L'eau oxygénée joue-t-elle un rôle dans la cellule vivante *Ber. D. D. Chem. Ges.*, t. XXXV, p. 2487 et 2488.

2. Bamberger. *Ber.*, 1900, t. XXXV, p. 113.

3. Manchot. *Ueber freiwillige Oxydation* Leipzig, 1900.

4. Engler. *Ber.*, 1900, t. XXXIII, p. 1103.

5. Baeyer. *Ber.*, 1900, t. XXXIII, p. 1582.

6. Du fait que la catalase détruit énergiquement l'eau oxygénée, il résulte qu'il est impossible de trouver ce dernier produit dans les cellules vivantes. Ce fait va à l'encontre des affirmations de Clermont, Würster, Bach, Baumann.

pour le processus respiratoire. Une hypothèse semblable a été émise par MM. Kastle et Løwenhart¹.

Parallèle entre les ferments oxydants et réducteurs. — Réversibilité des actions diastasiques.

Les réductases, nous l'avons vu, sont des agents réducteurs, et elles sont également capables de mener à bien certains actes d'oxydation. C'est ainsi que M. Pozzi-Escot² admet que l'hydrogénase de la levure de bière possède la double propriété, de réduire directement ou d'hydrogéner les substances organiques des tissus et de les oxyder, grâce à une réaction indirecte, déjà prévue par Hoppe-Seyler. Cette réaction consiste dans le dédoublement de la molécule d'oxygène O², en deux atomes, dont l'un s'unit à l'hydrogène de la diastase, pour donner de l'eau, et dont l'autre, devenu libre, et à l'état naissant ou ionisé, jouit d'une grande activité oxydante. Nous avons vu également que M. de Rey Pailhade admet que le radical R'' du philothion peut, par décomposition de l'eau, oxyder un corps oxydable M, d'après l'équation,



La catalase, que Løw (de Tokio) a découverte, fut considérée par ce chimiste comme une oxydase. D'autres auteurs la considèrent comme une réductase.

On trouve également, dans le monde inorganique, des actions oxydantes ou réductrices qui sont réversibles : nous citerons les propriétés oxydantes bien connues du noir de platine, et son action réductrice vis-à-vis des azotates, qu'il transforme sous certaines conditions, en ammoniaque. L'acide chlorhydrique en présence d'un métal est hydrogénant, et devient, au

1. Kastle et Løwenhart. La décomposition catalytique de l'eau oxygénée. Sur l'action oxydante de l'eau oxygénée et sa décomposition au moyen de substances agissant d'une manière catalytique. La catalase dans la cellule vivante. State Collège of Kentucky. *Am. Chem. Journal*, vol. XXIX, Heft. 6, p. 563 à 588, 1903.

2. Pozzi-Escot. Propriétés catalytiques des hydrogénases; contribution à l'étude des principes réducteurs des tissus vivants. Mémoire présenté à l'Académie de Médecine par M. A. Gautier. *Bull. Ac. de méd.*, 25 mars 1902, 3^e série, t. XLVII, p. 400 à 401.

contraire, oxydant en présence du bioxyde de manganèse.

D'ailleurs, suivant M. de Rey Pailhade¹, dans les formules de M. Bertrand, le ferment oxydant véritable serait $R''H^2 + MnO^2$. On conçoit donc, dit-il, que, $R''H^2$ puisse exister seul sans être associé au bioxyde de manganèse, et alors il deviendrait hydrogénant, c'est-à-dire que le philothion pourrait décomposer la molécule d'oxygène et l'eau, en présence d'une matière facilement oxydable. « Or nous savons, ajoute M. de Rey Pailhade², l'importance que de petites quantités de matières minérales ont sur les propriétés chimiques de certaines substances albuminoïdes. Les formules de M. de Rey Pailhade pour le philothion, et celles de M. G. Bertrand pour l'oxydase, permettent de concevoir la réversibilité de l'oxydase. »

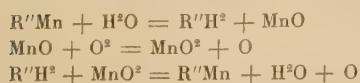
$R''H^2$, associé au bioxyde de manganèse, est oxydant. $R''H^2$ soit seul, soit en présence du soufre, devient hydrogénant. Par conséquent, suivant les conditions dans lesquelles elle est placée, la même diastase peut effectuer une action oxydante ou une action réductrice.

Mais remarquons qu'une oxydase ne peut provoquer le phénomène d'oxydation, sans occasionner, en même temps, une réduction; elle n'oxyde un corps qu'en prenant l'oxygène de l'air; la laccase ne fait que transporter l'oxygène atmosphérique sur tel corps oxydable, par exemple le laccol, l'hydroquinone ou le pyrogallol. On peut en dire autant des peroxydases: ces ferments empruntent, non plus l'oxygène libre, mais l'oxygène combiné, et ne deviennent oxydants qu'en présence d'un peroxyde (eau oxygénée, corps peroxydés), qu'ils réduisent.

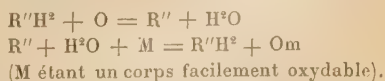
On arrive ainsi à cette conclusion, *qu'il n'y a peut-être pas lieu de distinguer les oxydases des réductases*. Les substances

1. Rôle du philothion dans les oxydations organiques. Toulouse, Lagarde et Sébille, 1902, p. 10 et 11.

2. Voici les formules de M. Bertrand et de M. de Rey Pailhade.



Formules de M. Bertrand.



(M étant un corps facilement oxydable).

Formules de M. de Rey Pailhade).

sont-elles des degrés différents des mêmes corps? La question est controversée.

Elle a été étudiée par MM. Abelous et Aloy¹ qui, le 22 juin 1903, exposaient à l'Académie des Sciences, leurs recherches sur les conditions de l'oxydation de l'aldéhyde salicylique par les organes et extraits d'organes. L'oxygène, destiné à cette oxydation, serait emprunté à des combinaisons oxygénées, par le ferment oxydant. D'autre part, MM. Abelous et Gérard² ont montré, dans l'organisme animal, la présence d'un ferment réducteur transformant les nitrates alcalins en nitrites, mais ces auteurs pensent que l'oxygène, enlevé au nitrate, est employé à des oxydations concomitantes.

A la fin de l'année 1903, MM. Abelous et Aloy³ ont conclu à l'identité des deux ferments. La diastase qui oxyde l'aldéhyde salicylique, et celle qui réduit les nitrates, constitueraient *un seul et même ferment qui serait oxydoréducteur*. MM. Abelous et Aloy s'appuient sur les considérations suivantes : les deux ferments oxydants et réducteurs sont influencés, de la même manière, par certains facteurs. L'oxygène, la température, les substances empêchantes (sulfure et sulfocyanate d'ammonium, nicotine) agissent parallèlement, sur les deux ferments. La hiérarchie des organes, au point de vue de leur activité, est la même pour les deux ferments. MM. Abelous et Aloy en concluent qu'on a affaire à un *ferment oxydoréducteur*, qui dissocie les combinaisons oxygénées, c'est-à-dire les réduit, pour porter l'oxygène libéré sur les substances oxydables, et agit ainsi comme oxydant. Etant donné ce double rôle, ce ferment apparaît comme *constituant l'agent des échanges respiratoires élémentaires*.

Ce ferment oxydoréducteur se trouve dans les organes. C'est

1. Abelous et Aloy. Influence des diverses conditions sur l'oxydation de l'aldéhyde salicylique par les organes et extraits d'organes. *Ac. des Sc.*, 22 juin 1903, t. CXXXVI, p. 1573 à 1576.

2. Abelous et Gérard. *Ac. Sc.*, t. CXXIX, 1899, p. 56 et 164.

3. Abelous et Aloy. Sur l'existence, dans l'organisme animal, d'une diastase à la fois oxydante et réductrice. *Ac. Sc.*, t. CXXXVII, 23 novembre 1903, p. 885.

ainsi que MM. E. Gérard et Ricquiel¹ ont obtenu, à l'aide de la pulpe rénale, à la fois l'oxydation de la morphine et la réduction de l'oxymorphine.

Voici la technique que ces deux expérimentateurs ont employée. Ils ont fait un mélange de 250 centimètres cubes de macération aqueuse filtrée de pulpe rénale de cheval, de 2 centimètres cubes de chloroforme, et de 1 gramme de sulfate de morphine; et ils ont maintenu le tout pendant trois jours à l'étuve à 38°. Ils obtinrent ainsi un précipité, qui contenait de l'oxymorphine. Avec un échantillon préalablement bouilli, il ne se formait aucun précipité.

En remplaçant la morphine par de l'oxydimorphine, et en maintenant le mélange dans une atmosphère d'hydrogène, MM. Gérard et Ricquiel constatèrent que, seuls les échantillons non bouillis, donnaient, avec l'acide sulfurique formolé, la coloration violette de la morphine.

De même, MM. Kastle et Elvolve² ont reconnu que l'organisme animal est à la fois oxydant et réducteur. En effet, si on injecte à des lapins nourris avec de l'avoine³, 3 centimètres cubes de solution soit oxydable, soit réductible, on constate qu'il y a, dans l'organisme, oxydation partielle des substances du premier groupe, et réduction de celles du second, de sorte que l'urine des animaux, ainsi traités, renferme généralement un mélange de nitrites et de nitrates. Les auteurs ont employé comme *substances oxydables*, l'hypoazotite de sodium, l'acide hypoazoteux, l'acide nitreux et le nitrite de sodium, et comme *substances réductibles*, l'acide nitrique, les nitrates de potassium et de sodium.

On observe des phénomènes analogues, avec les aldéhydes

1. Gérard et Ricquiel. Oxydation de la morphine et réduction de l'oxymorphine par la pulpe rénale. *Soc Biol.*, t. LVI, 4 juin 1904, p. 904.

2. Kastle et Elvolve. Oxydation et réduction in the animal organism and the toxic action of powerful oxydizing and reducing substances. *Amer. Chem. Journ.*, t. XXXI, mars 1904, p. 195, 227. Analyse de P. Thomas, in *Bull. Inst. Pasteur*, n° 18, 30 septembre 1904.

3. Les urines des lapins soumis à ce régime ne renferment pas de nitrates ni de nitrites.

qui sont tantôt oxydées, et tantôt réduites dans l'organisme.

L'organisme des animaux supérieurs est capable, aussi bien que les bactéries de la nitrification et de la dénitrification, de produire l'oxydation des composés nitrés hypooxygénés, et la réduction de ces mêmes composés hyperoxygénés. Ce fait, d'après ces auteurs¹, permettrait de conclure que les processus d'oxydation et de réduction, dans l'organisme, tendent vers la production et le maintien d'un équilibre chimique.

On peut donc considérer les ferments oxydoréducteurs comme des *souppapes*, destinées à régler l'apport de l'oxygène dans les tissus : ils transportent l'oxygène sur les corps qui ont besoin d'être oxydés, mais pour ce faire, empruntent l'oxygène, soit à l'air, soit à des combinaisons oxygénées. MM. Abelous et Aloy^{2,3} ont, d'ailleurs, démontré, fait qui semble justifier leur hypothèse, que les ferments oxydants agissent beaucoup mieux en l'absence d'oxygène libre; et que, par conséquent, les conditions de leur activité seraient liées à la présence d'oxygène combiné. Ainsi l'oxydation de l'aldéhyde salicylique, par les extraits aqueux du foie de cheval ou de veau, se fait mieux dans le vide, qu'en présence de l'air ou de l'oxygène. Les nitrates, et plus encore les nitrites, empêchent l'oxydation de l'aldéhyde, en entravant la dissociation des combinaisons oxygénées.

Quant au ferment soluble réducteur des nitrates, dans les extraits d'animaux, il agit, non par soustraction d'oxygène (c'est-à-dire comme un agent réducteur moins oxygéné), mais par addition d'hydrogène, (c'est-à-dire comme une diastase hydrogénante).

En effet, comme le montrent MM. Abelous et Aloy⁴, d'une

1. *Loc. cit.*

2. J.-E. Abelous et Aloy. Sur l'existence dans l'organisme animal d'une diastase à la fois oxydante et réductrice. *Ac. Sc.*, t. CXXXVII, 23 novembre 1903, p. 885, 887. *Soc. Biol.*, t. LV, 5 décembre 1903, p. 1535.

3. Abelous et Aloy. Sur quelques conditions de l'activité d'un ferment oxydant. *Soc. Biol.*, 4 juillet 1903, n° 24, p. 891.

4. Abelous et Aloy. Sur la nature des réductions opérées par la diastase oxydoréductrice de l'organisme. *Soc. Biol.*, t. LV, 5 décembre 1903, p. 1537-1538.

part, l'acide picrique est réduit en acide picramique par l'extrait de foie de cheval, et, d'autre part, cette réduction est empêchée dans les mêmes conditions qui entravent les réductions des nitrates. Il faut donc admettre que la transformation des nitrates en nitrites est due à un apport d'hydrogène. C'est un ferment oxydoréducteur qui intervient, disent MM. Abelous et Aloy. Enfin la diastase oxydoréductrice dont ces auteurs, admettent l'existence chez les animaux, se trouve aussi chez les *végétaux*¹. Ils ont pu constater, en effet, que le suc de pomme de terre, qui n'exerce aucune action sensible sur l'aldéhyde salicylique, ni en présence de l'air ou de l'oxygène, ni dans le vide, en détermine cependant l'oxydation si on lui ajoute du chlorate de potassium; l'oxydation ne se produit plus, quand le suc a été bouilli. Si on ajoute du nitre au lieu de chlorate, le nitre est partiellement réduit, et l'aldéhyde oxydé, mais en proportion beaucoup plus faible qu'avec le chlorate; ce fait serait dû à ce que le nitrite formé est un poison de la diastase oxydoréductrice.

Donc le suc de pomme de terre seul, quoique renfermant la diastase oxydoréductrice, n'oxyde pas sensiblement l'aldéhyde salicylique. La raison se trouverait dans ce fait que les combinaisons oxygénées, contenues dans le suc et dissociables par cette diastase, sont stabilisées, au contact de l'air, par la laccase qui s'y trouve également².

D'après M. Abelous³, l'expérience suivante justifierait son hypothèse : on prépare, par la presse, 200 centimètres cubes de suc de pomme de terre. Ce suc, qui brunit rapidement à l'air, est additionné de 0^{sr}40 de chlorate de potassium, et de

1. Abelous et Aloy. Sur l'existence d'une diastase oxydoréductrice chez les végétaux. Action antioxydante des oxydases proprement dites. *Soc. Biol.*, t. LVI, 13 février 1904, p. 222-225. *Ac. Sc.*, t. CXXXVIII, 8 février 1904, p. 382-384.

2. On peut se demander alors pourquoi la transformation de l'aldéhyde salicylique ne se produit pas dans le vide.

3. J.-E. Abelous. Sur l'existence d'une diastase oxydoréductrice chez les végétaux. Les conditions de son action. *Ac. Sc.*, t. CXXXVIII, 20 juin 1904, p. 1619. *Soc. Biol.*, 18 juin 1904, p. 997.

1 gramme d'aldéhyde salicylique. On soumet le mélange au vide. Au bout de vingt-quatre heures, ce mélange ne renferme pas d'acide salicylique. Mais si à la place du suc, on prend de la pomme de terre épluchée, et débitée en tranches minces, on peut, extraire, au bout de vingt-quatre heures, 30 milligrammes d'acide salicylique.

D'après M. Abelous, cette production serait due au fait que, dans la seconde expérience, les oxydases n'ont pas pu agir, en présence de l'air, sur les combinaisons oxygénées que doit réduire, en son absence, le ferment oxydoréducteur.

Ces faits n'ont rien qui doive nous étonner. On sait en effet que beaucoup de diastases sont réversibles.

La réversibilité des diastases a été découverte par M. Hill ¹, et elle a été étudiée depuis par Duclaux ² et Hanriot ³. Elle l'a été aussi par M. Saccharoff, et cet auteur dit qu'un même ferment peut être à la fois une oxydase et une réductase.

Rôle du philothion dans le mécanisme des médicaments spéciaux de la nutrition. — Cet intéressant chapitre de physiologie n'est connu que de date récente. C'est M. J. de Rey Pailhade qui a mis en lumière le fait que les médicaments n'agissent pas tant par eux-mêmes, qu'en réveillant ou en stimulant certaines fonctions de l'organisme. Déjà en 1892, M. de Rey Pailhade ⁴ avait fait, à la société d'Histoire Naturelle de Toulouse, une communication, où il avait exposé le rôle que joue le philothion dans l'absorption du soufre pris par voie gastro-intestinale, et que le philothion hydrogène le soufre, pour le transformer en hydrogène sulfuré, qui pourra alors pénétrer dans les tissus.

1. Hill. *Journal of chemical society*, juillet 1898.

Croft Hill. Réversibility of enzyme or ferment action. *Transact. Chem. society*, t. LXXXIII, p. 578, 1903.

2. Duclaux. *Microbiologie*, t. II, p. 168, diastases, toxines et venins.

3. Hanriot. Mécanisme des actions diastasiques. *Ac. des Sc.*, 21 janvier 1901, t. CXXXIII, p. 146 et *Soc. de Biologie*, t. LIII, p. 67. Réversibilité des actions diastasiques, *Soc. Biol.*, 26 janvier 1901, t. LIII, p. 70.

4. J. de Rey Pailhade. Le rôle du philothion dans l'absorption du soufre pris par voie gastro-intestinale. *Soc. d'Hist. naturel. de Toulouse*, 30 mars 1892.

En 1896, le même auteur a montré que le philothion sert en quelque sorte d'intermédiaire, dans l'action qu'exerce, sur l'organisme, le soufre des eaux sulfureuses ¹.

En 1901, l'auteur ² soutint que le philothion constitue un des facteurs des plus importants de l'action des médicaments sur l'organisme ; en effet, l'action de nombreux agents médicamenteux, l'oxygène, le fer, le chlorure de sodium, les alcalins, le phosphore, le soufre, l'iode, l'arsenic, s'expliquerait, en partie, par leur affinité pour l'hydrogène du philothion.

1° *Le soufre*. — Le soufre, dès son introduction dans la bouche, et pendant tout son trajet dans le tube digestif, se combine, selon M. de Rey Pailhade ³, à l'hydrogène du philothion des cellules épithéliales, pour donner de l'hydrogène sulfuré, d'après la réaction : $2RH + S = 2R + H^2S$. L'hydrogène sulfuré formé dans l'intestin, pénètre dans le sang, qui le transporte à toutes les cellules de l'organisme. Mais quand l'acide sulhydrique est dissous dans le sang ou dans un liquide contenant de l'oxygène libre, il se produit vraisemblablement un phénomène analogue à celui du blanchiment des eaux sulfurées de certaines sources : il y a, entre l'acide sulhydrique et l'oxygène, une action réciproque qui produit du soufre libre et insoluble, en même temps que de l'eau, avec un très petit dégagement de chaleur. Ce soufre précipité est dans un état de division extrême, à l'état presque impondérable. Grâce au philothion que renferment les tissus, le soufre les excite chimiquement, comme il a excité primitivement les cellules épithéliales du tube digestif ⁴.

1. De Rey Pailhade. Action de l'eau, du soufre et de l'oxygène dans le traitement par les eaux sulfurées. Rôle intermédiaire du philothion. Conférence faite à l'école d'hydrologie des Pyrénées. Toulouse, Lagarde et Sébille, 1896.

2. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans le mécanisme des médicaments spéciaux de la nutrition. *Bull. de la Société Thérapeutique*, n° 1, 9 janvier 1901, p. 9 à 16.

3. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans le mécanisme de l'action des médicaments spéciaux de la nutrition. *Bull. de soc. Thérapeutique*, n° 1, 9 janvier 1901, p. 11.

4. J. De Rey Pailhade. Le soufre. *Gazette des eaux*, jeudi 9 janvier 1902, p. 2 à 5.

Ce cycle se répétant plusieurs fois, il suffit d'une faible quantité de soufre pour obtenir un effet marqué, et « cette véritable gymnastique, dit M. de Rey Pailhade, dure un temps assez long; jusqu'à ce que tout l'hydrogène sulfuré soit éliminé par les poumons, ou oxydé à l'état d'acide sulfurique, ou peut-être incorporé aux matières albuminoïdes de nouvelle formation ».

Ces faits expliquent :

α. Comment la médication sulfurée agit sur toutes les parties de l'organisme ;

β. Comment une dose trop forte de soufre altère à la longue les tissus. Le soufre leur enlève l'hydrogène et détruit ainsi l'équilibre chimique ¹.

2° *L'oxygène*. — D'après M. de Rey Pailhade, l'oxygène libre détruirait le philothion par oxydation. L'oxygène serait donc un excitant chimique de la cellule, parce qu'il soustrait de l'hydrogène apportée par les oxydases.

3° *Le phosphore*. — Son action ressemble beaucoup à celle du soufre. S'inspirant des expériences de M. de Rey Pailhade sur le soufre, le D^r Noé prouva que le phosphore est capable de se combiner, sans avoir besoin d'être dissout, avec le philothion des tissus vivants, en produisant de l'hydrogène phosphoré. Donc, au même titre que le soufre, le phosphore libre est un excitant chimique de la cellule, par soustraction d'hydrogène. Le gaz hydrogène phosphoré produit, pénètre dans le sang et se répand dans toutes les parties de l'organisme, où il subit une transformation analogue à celle de l'hydrogène sulfuré. Il y a décomposition de ce gaz, avec régénération de phosphore libre. Ce « cycle » pouvant recommencer plusieurs fois, produit une excitation de toutes les cellules de l'être.

4° *L'iode*. — Ce métalloïde a une affinité si grande pour l'hydrogène qu'on ne saurait mettre en doute, d'après M. de Rey

1. De Rey Pailhade. Rôle intermédiaire du philothion, Toulouse. Lagarde et Sébille, 1896, p. 13.

Pailhade, son action sur le philothion. Le mécanisme de cette action serait le même que pour le phosphore.

5° *Arsenic*. — En 1900, M. de Rey Pailhade¹ a démontré qu'une solution fluorée antiseptique de philothion transforme l'arséniate de soude enarsénite. « Il y a tout lieu de croire, dit-il, que cet effet est dû au philothion. » Si on remarque, en même temps, la transformation inverse démontrée par Schultz et Binz, c'est-à-dire l'oxydation de l'arsénite en arséniate, on voit que l'action de l'arséniate est produite par un va-et-vient analogue à celui du soufre².

6° *Les alcalins*. — M. de Rey Pailhade³ a remarqué que les alcalins sont des médicaments de la nutrition qui facilitent les réactions. Il a constaté notamment, pour le philothion, que les sels alcalins augmentent la rapidité de l'absorption de l'oxygène.

1. J. de Rey Pailhade. Sur le philothion ou hydrogénase. *Bull. Soc. hist. nat. de Toulouse*, 1900.

2. J. de Rey Pailhade. *Bull. général de Thérapeutique*, 9 janvier 1901, p. 14.

3. *Loc. cit.*

DEUXIÈME PARTIE

LES OXYDASES ARTIFICIELLES ET LES MÉTAUX EN SOLUTION COLLOIDALE

CHAPITRE PREMIER

PRÉAMBULE

En 1876, Claude Bernard, démontrait qu'il n'y a pas de différence entre une action chimique et la vie¹.

« De tout temps, dit l'illustre physiologiste, les phénomènes « de la vie ont été considérés sous deux faces différentes et « pour ainsi dire opposées. Les physiologistes *animistes* ou « *vitalistes* ont pensé que les manifestations vitales sont « régies par des influences spéciales et ils ont admis que la « force vitale, quel que soit le nom qu'on lui donne (âme « physiologique, archée, psyché, médiateur plastique, esprit « recteur propriétés vitales) est essentiellement distinct des « forces minérales et se tient même avec elles dans un antago- « nisme constant.

« Les physiologistes chimistes *physicomécaniciens* ont sou- « tenu au contraire, que les fonctions vitales doivent se ramener « à des phénomènes mécaniques ou physicochimiques ordi- « naires pour l'explication desquels il n'est nécessaire de faire « intervenir aucune force vitale particulière. » Cette dernière « théorie est seule acceptable, et Claude Bernard ajoute :

1. Claude Bernard. Le problème de la physiologie générale — III in. « La science expérimentale ».

« La physiologie ne se sépare pas, quant à la manière d'étudier, des autres sciences expérimentales des corps bruts ».

« J'ai déjà développé cette opinion, dit l'illustre physiologiste¹ et j'ai démontré par divers exemples que les phénomènes vitaux sont soumis à un déterminisme aussi rigoureux et aussi absolu que les phénomènes minéraux. » Claude Bernard reconnaît cependant que tous les phénomènes vitaux possèdent des procédés spéciaux de manifestation, mais il les considère en même temps comme dérivant des lois générales de la mécanique et de la physicochimie ordinaire. « Il existe, en effet, dans les organismes vivants des appareils anatomiques et des outils organiques qui leur sont propres et qu'on ne saurait reproduire en dehors d'eux ; mais les phénomènes manifestés par ces organes ou tissus vivants n'ont cependant rien de spécial ni dans la nature, ni dans les lois qui les régissent.

« Ainsi donc, ni dans l'ordre chimique, ni dans l'ordre mécanique ou physique, les phénomènes de l'organisme vivant n'ont rien qui les distingue des phénomènes mécaniques ou physiques généraux, si ce n'est les *instruments* qui les manifestent.

« Il en résulte évidemment que le physiologiste, le chimiste, le physicien n'ont en réalité à considérer que des phénomènes de même nature qui doivent être analysés et étudiés par la même méthode et réduits aux mêmes lois générales. »

« L'organisme animal n'est en réalité qu'une machine vivante qui fonctionne suivant les lois de la mécanique et de la physico-chimie ordinaires, et à l'aide des procédés particuliers qui sont spéciaux aux instruments vitaux constitués par la matière organisée. »

Les idées qu'exposait en 1876 l'immortel physiologiste, devaient être paroles de prophète. Tous les progrès de la science, réalisés depuis, devaient justifier son opinion.

Pour prendre un exemple entre mille, citons celui des *oxyda-*

1. Claude Bernard, Du progrès dans les sciences physiologiques, p. 37.

tions organiques. Le professeur Duclaux¹ dit, en effet, à propos des oxydations cellulaires. « Cette combustion est-elle le résultat de ce qu'on appelait autrefois l'action vitale ; c'est-à-dire d'un ensemble de forces organiques et inorganiques que la seule vie pouvait discipliner et faire concourir à un but ? Ou bien, au contraire, est-elle réductible à une force unique capable de fonctionner en dehors de la cellule et de l'organisme ? Il y a quelques années, la science était vitaliste et aurait répondu oui à la première question. Aujourd'hui, elle a dû changer d'avis. Elle répond non à la première question, et oui à la seconde, depuis qu'elle sait faire respirer de l'hydroquinone et de l'acide pyrogallique. »

Les fonctions des cellules s'exercent par les diastases qu'elles sécrètent, si bien, que ces *diastases* nous apparaissent comme les agents essentiels du fonctionnement de nos tissus. La cellule sécrète les diastases, et chaque diastase a son rôle particulier, de telle manière que « chaque cellule vivante nous apparaît, dit le professeur Duclaux, en quelque sorte comme la cour d'un prince indien, avec sa hiérarchie, son cérémonial immuable et ses domestiques nombreux et spécialisés. »

Lorsque l'on fait l'étude chimique de la cellule, l'un des faits les plus importants qu'elle révèle est le suivant : si on broie et si l'on transforme en bouillie les organes cellulaires, on obtient des *extraits qui sont capables d'imiter les processus vitaux*. Il est permis d'en conclure, que la cellule n'agit que par l'élément chimique qu'elle sécrète, c'est-à-dire par ses diastases et non par ses éléments anatomiques, puisqu'ils sont détruits après écrasement de la cellule.

Lorsque l'on considère, d'une part, les actes si complexes que sont capables d'effectuer les cellules, et d'autre part, les moyens dont elles disposent pour les accomplir, l'on est surpris de la complexité de ces actes et de l'extraordinaire simplicité des moyens. Ces moyens sont les *diastases*.

Ferments solubles et ferments figurés. — Les diastases ne se

1. Duclaux. Traité de microbiologie, t. II, Diastases, toxines et venins, p. 566.

détruisent généralement pas en agissant, et leur œuvre terminée, elles sont capables d'en entreprendre une nouvelle. De plus, une minime quantité de diastase peut transformer des quantités de matières considérables. La même disproportion entre l'effet et la cause, s'observe également chez les cellules des ferments, mais la puissance de ces ferments reconnaît pour cause leur *fécondité reproductrice* ; au contraire les diastases sont des substances chargées d'énergie chimique et leur puissance est due à l'*immortalité*.

D'après MM. Arthus et Huber¹ on pourrait distinguer les fermentations vitales (c'est-à-dire provoquées par le développement d'êtres vivants) des fermentations chimiques en ce sens que ces dernières peuvent s'effectuer même dans un milieu stérile.

C'est ainsi, que le fluorure de sodium à 1 p. 100 arrête les fermentations vitales sans suspendre les fermentations chimiques. Cette méthode permet donc de distinguer les phénomènes de l'un et l'autre groupe.

Le fluorure de sodium empêche la putréfaction, détruit le ferment lactique et les ferments ammoniacaux de l'urine ; au contraire, les ferments solubles, invertine, trypsine, émulsine conservent leur activité en présence du fluorure de sodium ; le sang peut également transformer le glycogène en sucre réducteur, en présence du fluorure de sodium.

Mais cette division entre les diastases et les ferments figurés a beaucoup perdu de son importance depuis que l'on sait que les ferments figurés, et les cellules n'agissent qu'en sécrétant des ferments solubles. Il y a plus : les ferments solubles sont sensibles, comme les cellules, à un certain nombre de poisons (chloroforme, éther, thymol, acide cyanhydrique).

Enfin les diastases agissent à des doses minimes c'est-à-dire comme agents catalytiques. Les ferments figurés ont également une action considérable, sous un poids minime.

Les diastases sont des agents catalytiques. — Les diastases

1. Arthus et Huber. Fermentations vitales et fermentations chimiques. *Ac. Sc.*, 1892, t. CXV, p. 839.

jouissent de la propriété de transformer, sous un faible poids, une grande quantité de matière. Il y a donc disproportion entre l'effet et la cause.

Or depuis longtemps, on sait qu'un groupe de corps, appelés *agents catalyseurs*, ont la singulière propriété d'augmenter, dans une proportion considérable, la faculté que possèdent un grand nombre de composés d'entrer en réaction ; ces corps agissent à faible masse et ne subissent aucune modification apparente.

On désigne donc sous le nom de *corps catalyseurs*, ceux qui sont capables d'exercer des *actions catalytiques*. Mais exposons brièvement ce qu'on entend par ces actions.

D'après Ostwald, les phénomènes catalytiques peuvent être définis de la façon suivante « phénomènes par lesquels, grâce à la présence d'un corps, la vitesse d'une réaction et la *vitesse* seule est modifiée sans que le corps subisse lui-même de modification ».

Cette définition est bonne dans la première partie discutable dans sa deuxième, ainsi que nous le verrons plus loin.

Les phénomènes catalytiques ont été récemment étudiés par M. J. C. Simon¹ et par MM. E. Kohn², A. Noyes et G. V. Sammet³, Hæber⁴, James T. Conroy⁵, Hans Euler⁶, Alexandre von Hemptinne⁷, Victor Henri et Languier des Bancel⁸, Oscar

1. C. Simon. *Soc. chimique*.

2. E. Kohn. Idées nouvelles sur les phénomènes catalytiques. *Bull. Soc. chimique*.

3. A. Noyes et G. V. Sammet. Recherches sur les différents types d'action catalytique. *Z. Physik. Ch.*, t. XLI, p. 11 à 27 (Boston).

4. Hæber. Ueber die Wirkung ueber der Katalysatoren. Sur les actions des catalysateurs. *Bioch. Centralbl.*, vol. XX, n° 20.

Id. Sur la catalyse par le platine. *Pflug. Arch.*, 82, p. 631 à 640.

5. James T. Conroy. La catalyse et ses applications. *Jour. of Chem. Soc. ind.*, t. XXI, p. 302 à 312.

6. Hans Euler. Sur la théorie de la catalyse chimique. *Ber. d. Chem. Ges.*, t. XXXIII, p. 3202 à 3206, 1900 et *Z. physick Ch.* t. XXXVI, p. 641 à 643.

7. Alexandre von Hemptinne. Ueber die Katalytische Wirkung von Platinschwartz. Sur l'activité catalytique du noir de platine. *Z. physick Ch.*, t. XXVII, p. 429 à 441. *Belg. Ac. Bull.*, 3^e série, t. XXXVI, p. 155 à 172.

8. Victor Henri et Languier des Bancel. Méthode générale du mécanisme des actions catalytiques. *Soc. Biol.*, t. LV, p. 864, 27 juin 1903.

Lœw¹ qui étudia les rapports de la catalyse et de l'énergie chimique, par C. Zengelis² et tout récemment par M. A. Trillat³.

M. Simon qui, a cherché dans un exposé complet, quoique rapide, à expliquer la définition d'Ostwald donne des phénomènes catalytiques la classification suivante :

« 1° Changements d'état déterminés par la présence d'une très faible partie d'un corps : cristal isomorphe d'un sel en dissolution.

« Telle est la cessation brusque de l'état de sursaturation d'une solution de sulfate de soude ou d'un sel isomorphe. A ce groupe, on peut encore rattacher le phénomène, encore plus général, d'un gaz déplacé de sa solution dans un autre gaz, par suite de l'introduction dans le milieu gazeux d'une trace d'un gaz quelconque;

« 2° Phénomènes dans lesquels l'eau sert d'agent catalytique⁴. D'innombrables exemples sont fournis constamment, de réactions de ce genre, dans le domaine chimique. Il est impossible de produire, même à 1000°, la combustion de l'hydrogène dans l'oxygène, lorsque ces gaz sont rigoureusement secs. L'étincelle électrique elle-même est impuissante à produire cette combustion, lorsque la quantité d'eau est insuffisante. L'attaque du verre par le fluor, rentre aussi dans cette catégorie de phénomènes ; on sait que cette attaque ne se produit pas sans la présence de traces d'eau ; ce n'est qu'alors qu'elle devient si sensible;

1. Oscar Lœw. Katalyse und chemische Energie, *The of phys. Chem.*, t. IV, p. 657 à 659.

2. Zur Theorie der chemischen Katalyse. Théorie de la catalyse chimique. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXIV, p. 198 et 199.

3. Réactions catalytiques diverses fournies par les métaux. Influences actives et paralysantes. *Ac. Sc.*, 20 juillet 1903, p. 187. Trillat. Influences actives ou paralysantes agissant sur le manganèse envisagé comme ferment métallique. *Idem*. Exemples de la complexité de l'action catalytique des métaux. Influences actives et paralysantes. *Bull. Soc. Chim.*, Paris, 3^e série, t. XXIX, p. 939 à 943.

4. Ces phénomènes ont été étudiés aussi par M. H.-E. Hugues. Action catalytique de l'eau. Londres. *Philosophical magazine and Jour. of Science*, t. XXXIII, p. 531 à 534 et t. XXXIV, p. 471.

« 3° Phénomènes en système *homogène*. « On appelle ainsi des phénomènes accomplis dans des milieux, où la catalyse ne s'exerce que sur un corps entièrement sous le même état. Ainsi l'intervention d'une solution de saccharose, la saponification de l'éther;

« 4° Phénomènes en milieu *hétérogène*, c'est-à-dire accomplis sur un ou plusieurs corps, se trouvant sous des états différents. Telles sont la préparation du chlore par le procédé de Deacon, la transformation du nitrobenzène en aniline, au moyen de l'hydrogène, en présence du nickel réduit de son oxyde;

« 5° On peut ranger dans un groupe à part les actions catalytiques si curieuses que nous offrent les *colloïdaux* et les *dias-luses*. Ni le catalyseur, ni le corps catalysé ne sont spécifiques, soit d'une réaction, soit d'un catalyseur. Les exemples abondants démontrent que l'eau, par exemple, produit la catalyse d'un nombre considérable de corps, et que, dans un ordre d'idées analogue, l'eau oxygénée est catalysée par une foule de corps différents.

« Les catalyseurs sont innombrables; il n'est pas une semaine où la littérature chimique ne vienne signaler une action catalytique nouvelle: ainsi, les travaux récemment publiés sur le cuivre et le nickel catalytiques et l'action de ces métaux sur les carbures¹ ».

« Mais faut-il en déduire que les phénomènes catalytiques s'étendent à toute la matière autrement dit qu'il n'y ait que des phénomènes catalytiques? Il serait peut-être téméraire de l'affirmer aujourd'hui² ».

On voit, en étudiant de près la catalyse, que la température de combinaison de certains corps est abaissée et que toujours la vitesse de réaction est accélérée. Cela cadre bien avec l'idée d'Ostwald. Mais le Dr Kohn n'est pas de l'avis d'Ostwald, et de plusieurs de ses prédécesseurs d'ailleurs, en

1. Ce passage est emprunté à l'article de M. Kohn. Idées nouvelles sur les phénomènes catalytiques.

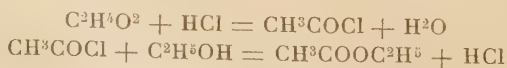
2. Kohn. *Loc. cit.*

disant d'une façon générale que « le catalyseur n'est pas modifié ». En effet, l'expérience a démontré, qu'à la longue les agents de contact subissent des altérations qui ne sont pas attribuables aux agents atmosphériques ou analogues. Il en conclut que l'on peut émettre un doute sur la valeur de la deuxième partie de la définition de la catalyse. « D'après cette définition on comprendrait volontiers que la catalyse signifie phénomènes absolument étrangers à toute manifestation d'énergie de la part du catalyseur, puisque celui-ci ne se modifie pas.

« Or, n'est-ce donc point le résultat d'une manifestation d'énergie que la modification que subit le cuivre dans le procédé Deacon ou encore l'usure de la mousse de platine employée dans la fabrication de l'acide sulfurique par contact ? Donc cette définition de la catalyse n'est pas satisfaisante. D'innombrables théoriciens allemands ont cherché une définition qu'ils ont puisée dans des conceptions souvent fantaisistes et égayantes. »

Jusqu'à nouvel ordre, M. Kohn admet « qu'il est préférable de penser que *la catalyse n'est qu'une suite de transformations chimiques intermédiaires s'accomplissant autour d'un noyau qui est le catalyseur* ». Quelques exemples feront paraître plus claire cette définition : Williamson explique la transformation de l'éther sulfurique, en démontrant l'existence d'un terme intermédiaire, l'acide sulfovinique, qui au contact de l'alcool en excès, donne de l'éther sulfurique et de l'acide sulfurique, qui n'a donc pas subi de changement apparent.

« Certaines éthérifications favorisées par l'acide chlorhydrique peuvent aussi s'expliquer d'une façon analogue. Ainsi en est de l'action de l'acide acétique sur l'alcool : cette action est fortement accélérée par une addition d'une faible quantité d'acide chlorhydrique :



« On voit que le catalyseur qui est, suivant l'espèce, acide

1. A vrai dire amiante platinée.

sulfurique ou chlorhydrique, sert de *noyau*, autour duquel se forment des composés intermédiaires, soit acide sulfovinique, soit chlorure d'acétyle.

« M. Simon pense que l'étude des phénomènes catalytiques doit beaucoup espérer d'une étude approfondie et préliminaire de la vitesse des réactions. Car un point est dans la définition, qui dit *la catalyse accélère la vitesse d'une réaction*. M. G. Bredig, dans ses expériences sur la catalyse de l'eau oxygénée, s'est placé dans des conditions scientifiques : en effet, pour avoir des liquides ou des corps servant de catalyseurs qui fussent toujours semblables à eux-mêmes Bredig s'est adressé à une classe de corps dont on a beaucoup parlé, les métaux colloïdaux ¹ ».

Les liqueurs des métaux colloïdaux ne sont pas de véritables solutions ; leurs propriétés n'en sont que plus curieuses et plus caractéristiques. Les phénomènes catalytiques auxquels ils donnent naissance sont fort intenses. « Enfin la cinétique de la catalyse peut encore être étudiée par les diastases. Ce sont d'étonnants catalyseurs. *Colloïdaux* d'une part, *diastases* de l'autre, tous deux produisent des effets analogues. Or, qu'est-ce qu'une diastase, sinon, comme l'a montré M. Bertrand, une substance albuminoïde servant de support à de faibles portions minérales ? M. Bertrand a trouvé le manganèse dans les diastases qu'il a étudiées. Lorsque ce métal faisait défaut, aucune action diastasique ne se manifestait. La synthèse de la diastase a donc été possible (laccase). Or, c'est là un fait de la plus haute importance, et il est permis de conclure que dans un avenir prochain, on pourra établir le rôle des substances métalliques et la nécessité de leur existence en présence de toute action catalytique. » Nous reviendrons sur ce point.

C'est dans cet ordre d'idées, que la minéralisation de végétaux, l'existence d'éléments physiologiques tels que, le fer, le cuivre, le manganèse, l'arsenic expliqueraient bien des faits et soulèveraient le voile mystérieux qui cache ce que l'on appelle la force vitale.

1. Ce passage est emprunté à M. Kohn, *loc. cit.*

M. Kohn pense que la catalyse appartient à l'ordre des phénomènes inexplicables. Cette action des corps catalytiques, action de présence, action de contact, se rencontre, d'ailleurs, dans un grand nombre de composés chimiques. Berzélius croyait que l'agent catalytique possédait une force spéciale et il comparait les actions diastasiques aux actions catalytiques.

L'étude des propriétés catalytiques a pris, depuis ces dernières années, une importance considérable ; il est admis aujourd'hui que les diastases sont des catalyseurs.

Si l'on considère les phénomènes qui passent dans la cellule, où nous voyons se faire avec une grande facilité des actions chimiques puissantes : oxydation, réduction, hydratation et condensation, il faut bien supposer que les agents de transformation chimiques, dans la cellule, sont des catalyseurs ; et, en fait, cette hypothèse a été défendue avec succès¹.

Rôle des métaux dans l'activité des diastases. — Nous avons vu, à propos de la composition chimique des diastases, que ces ferments sont des matières albuminoïdes, contenant un métal. M. G. Bertrand² a établi, grâce aux expériences que nous avons exposées à propos des ferments oxydants, le rôle important que jouent les sels minéraux, dans les phénomènes d'oxydation des matières organiques par les diastases. Nous avons vu que la laccase de luzerne, qui ne contient pas de manganèse, est peu active. Mais additionnée d'une certaine quantité de manganèse, cette laccase présentera aussitôt des propriétés oxydantes très marquées.

On est donc amené à conclure qu'il faut tenir compte, dans les phénomènes d'oxydation, de ce nouveau facteur qu'est le métal.

M. Bertrand³ est arrivé à ses conclusions en analysant les

1. Ces faits ont été étudiés récemment dans un excellent travail de M. Rudolf Høber, de Zurich. (*Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Chimie physique des cellules et des tissus.* Leipzig, 1902, Guillaume Engelmann.)

2. Bertrand. *Ac. Sc.*, t. CXVIII, 1894, p. 1215. *Soc. Biol.*, 1894, t. XLVI, p. 478. *Ac. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 266 ; *Archiv. Physiol.*, t. XXVIII, 1896, p. 23 ; *Ac. Sc.*, t. CXXI, p. 166 ; *Soc. chimie*, 3, t. XI, p. 717 à 721.

3. G. Bertrand. *Ac. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1032 et 1355. Sur l'action oxy-

cendres de la laccase. Il a observé que les cendres de laccase active contiennent beaucoup de manganèse. Il a, de plus, fabriqué des *oxydases artificielles*, dont l'action qualitative et quantitative était non seulement comparable, mais semblable à celle des véritables diastases. M. Trillat est arrivé à des résultats analogues. Il suffit d'employer des sels organiques de manganèse ; le lactate de manganèse a oxydé ainsi une solution d'hydroquinone, pour donner du quinone. Nous avons déjà parlé de tous ces faits, nous n'y revenons donc pas.

De plus, M. Villiers a signalé des cas où, dans un milieu exclusivement *minéral*, le manganèse a encore un rôle d'oxydant, ce qui atténuerait encore l'importance du composé organique dans le système en voie de transformation.

M. Livache a aussi rapproché ce fait, de l'oxydation des huiles siccatives, où le manganèse joue un rôle d'intermédiaire ou d'échelon, capable de développer les réactions indéfinies.

M. G. Guérin¹ a constaté, dans les tissus ligneux, un composé organique riche en manganèse. « Il me paraît probable, dit-il, que le manganèse existe dans le tissu ligneux de tous les végétaux, sous la forme de composés semblables, ayant des allures de combinaisons nucléiniques ». M. Baubigny² a indiqué, d'ailleurs, un procédé permettant de doser le manganèse dans les composés organiques.

Le manganèse est-il le seul métal capable de remplir cette fonction d'oxydant ? Les recherches de Sarthou, Livache, Roos nous autorisent à penser que d'autres métaux, le fer par exemple, peuvent jouer un rôle analogue à celui du manganèse, et M. le professeur Bourquelot³ a montré que la propriété de favoriser les oxydations organiques appartient vrai-

dante des sels manganeux et la composition chimique des oxydases. *J. Ph. et Ch.*, 14 juin 1897, t. VI, p. 30. *Bull. Soc.*, t. XII, p. 361 à 365.

Sur l'intervention du manganèse dans l'oxydation produite par la laccase. *J. Ph. et Ch.*, 6, V, 545, 1^{er} juin 1897.

1. G. Guérin. Sur un composé riche en manganèse retiré du tissu ligneux. *Ac. Sc.*, 1897, t. CXXV, p. 311 et *J. Ph. et Ch.*, 1897, 6^e série, t. VI, p. 209.

2. Baubigny. Dosage du manganèse. *Ac. Sc.*, 1902, t. CXXXV, p. 965.

3. Bourquelot. *J. Ph. et Ch.*, 1900, t. XI, p. 511.

semblablement à la plupart des métaux qui donnent plusieurs combinaisons avec l'oxygène.

Ce rôle important joué par le manganèse, ainsi que par d'autres métaux, dans les phénomènes d'oxydation, peut être comparé à celui qui est dévolu au calcium, dans l'activité du ferment lab, du fibrin ferment (Arthus et Pagès), et de la pectase (Bertrand et Mallèvre). De même, la présence du fer est indispensable dans l'hémoglobine. Ces intéressantes considérations jettent un jour nouveau sur la constitution des ferments solubles, qui seraient formés par l'union d'une matière organique très altérable, avec une matière minérale.

Les métaux jouent donc un rôle très important dans l'activité des diastases. Aussi certains auteurs en ont-ils induit que les métaux sont dans un état physique spécial, *l'état colloïdal*; c'est ce que démontrent les travaux de G. Bredig¹ et de Trillat.

M. A. Trillat² a récemment prouvé que l'activité des sels manganeux est conditionnée à l'état colloïdal du métal. Il a même préparé une oxydase artificielle, en combinant du manganèse à une matière colloïdale. Le métal passe lui-même à l'état colloïdal. Pour atteindre ce but, on fait une solution à 3 p. 100 d'albumine dans de l'eau distillée, on filtre, on ajoute 0,02 de manganèse dissous puis 0,1 p. 100 de soude d'une solution titrée. Il faut, cela va de soi, opérer à l'abri de l'air. Cette solution agit comme une oxydase; elle porte l'oxygène de l'air sur un corps oxydable, par exemple le pyrogallol, et M. Trillat a prouvé que ce rôle d'oxydase est dû à *l'état colloïdal dans lequel se trouve le manganèse*.

Il importe de rapprocher ces faits d'autres phénomènes, étudiés par le professeur Ed. Schaër qui, presque à la même époque, démontrait que certaines substances, en particulier les

1. G. Bredig. Die Elemente der chemischen Kinetik, mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse, und der Fermentwirkung. (Les éléments de la cinétique chimique et en particulier considérations sur la catalyse et l'action des ferments.) Ergebnisse der Physiologie, 1902, I, 134 à 212 et Z. anorganisch. Chemie, Bd. XXXVI, Heft, 3, 16 septembre 1903, p. 416.

2. Trillat. Sur le rôle d'oxydase que peuvent jouer les sels manganeux en présence d'un colloïde. Ac. Sc., t. CXXXVIII, n° 5, p. 274, 1^{er} février 1904.

métaux nobles colloïdaux, exercent sur les combinaisons oxydantes une action « activante » ou « excitatrice ».

En effet, d'après le professeur Ed. Schaër¹, les « influences activantes », telles qu'on les observe au cours des processus d'oxydation, peuvent être divisés en *deux catégories* : 1° les influences pendant l'action desquelles, il se forme, aux dépens d'une combinaison oxydante, une nouvelle combinaison d'une plus grande puissance oxydante, et 2° celles au cours desquelles il ne se fait pas de transformations chimiques, ou il ne s'en fait du moins, que secondairement.

Les influences de cette deuxième catégorie doivent donc être ramenées à des « influences » de contact « ou prédisposantes ».

Les combinaisons oxydantes, employées au cours de ces expériences, ont été choisies dans la classe des *sels métalliques* : sels de cuivre, fer, bichlorure de mercure, azotate d'argent ; dans la classe des acides inorganiques, acides chromique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, azotique, manganique, et les sels de ces acides¹. Parmi les *substances organiques* possédant les caractères de peroxydes, Schaër a donné la préférence au peroxyde de benzoïle, et à la quinone.

Pour caractériser les réactions oxydantes qui peuvent s'accompagner de réaction colorée, ou de décoloration, le savant emploie généralement en solution aqueuse, une solution d'amidon et d'iodure de potassium, de zinc, de cadmium. Il utilise également une solution alcoolique de résine de gaïac, des solutions d'indigo, carmin, pyrogallol, gaïacol, paraphénylènediamine, leucaniline, aloïne, cyanine, aniline et brasiline.

1. Ed. Schaer. Ueber aktivierende Wirkungen von reduzierenden Substanzen und kolloidalen Edelmetallen, sowie von Alkaloiden und anderen basischen Stoffen, auf verschiedenen oxydierende Verbindungen. Sur les actions activantes de substances réductrices et de métaux nobles à l'état colloïdal, de même que des alcaloïdes et autres substances basiques sur différentes combinaisons oxydantes. *Lieb. Ann.*, CCCXXIII, p. 32 à 82. Une partie des observations contenues dans ce mémoire avait déjà été indiquée par l'auteur dans différentes communications. Sur les modifications physicochimiques des sels d'oxyde de fer dans leurs solutions. *Arch. de Pharm.*, t. CCLVII, p. 257 à 349. Sur les actions oxydantes par les sels de cuivre. *Arch. de Pharm.*, t. CCXXXIX, p. 619.

2. Schaër. *Loc. cit.*

« Il se produit dit le professeur Schaër des actions « actives » surprenantes avec les réactifs oxydants cités plus haut, en contact avec le Platine colloïdal et, en partie aussi, avec les alcaloïdes » ; et l'auteur ajoute « que ces faits possèdent une signification physiologique importante ».

Ces considérations nous amènent à l'étude des métaux colloïdaux. Nous allons voir ce que sont les solutions colloïdales, leur mode de préparation, leurs propriétés.

Qu'est-ce qu'une solution colloïdale ? C'est une solution aqueuse, de métal, dans un état physique spécial appelé l'état colloïdal ; une pareille solution ne doit donc être composée que d'eau et de métal à l'état métallique.

Mais si on étudie le mode d'action, la physiologie de ces solutions métalliques colloïdales, on peut constater qu'elles se comportent comme des diastases. Comme ces dernières elles possèdent une action catalytique ; comme les diastases, elles sont activées par certaines substances ; au contraire, la puissance de ces solutions est diminuée, ralentie ou paralysée par certains autres corps à faible dose, par exemple l'acide cyanhydrique. Mais les diastases, comme les solutions colloïdales, peuvent récupérer toute leur puissance, lorsqu'on éloigne la substance inhibitrice.

Si la quantité de ces substances dépasse un certain taux, la diastase, comme la solution métallique colloïdale, est « tuée ».

Les solutions métalliques colloïdales méritent donc le nom de *diastases inorganiques*.

Ces faits sont surtout connus grâce aux travaux de M. G. Bredig et à ceux de Rudolf Höber ¹ de Zurich. Ces auteurs ont démontré, comme nous le verrons plus loin, l'analogie d'action du platine et des oxydases.

Mode de préparation des solutions colloïdales. — Elles peuvent se préparer par voie chimique, ou par la méthode de pulvérisation électrique. La première solution préparée par voie

1. Rudolf Höber. Ueber Platinkatalyse. (Sur la catalyse du platine, comparaison avec les oxydases.) *Pflügers Archiv.*, t. LXXXII, p. 631 à 640.

chimique, fut l'argent colloïdal de Carey Lea. Empressons-nous de dire que cette solution n'est pas de l'argent colloïdal véritable, ainsi qu'on l'a cru dans les premiers temps; c'est la démonstration que vient de faire M. le professeur agrégé Hanriot, dans de récentes communications à l'Académie des Sciences.

Mais exposons rapidement les travaux de Carey-Lea.

Carey Lea a découvert, en 1889, un corps qu'il a nommé « l'argent colloïdal ». Il a fait depuis de nombreux travaux sur cette préparation qu'il considérait comme une forme allotropique de l'argent¹.

Carey-Lea a préparé de « l'argent soluble », dont la solution présente une couleur rouge sombre. Quand ce métal est sec, il a un aspect métallique. Il prend une couleur blanche mate, bleue ou verte quand il est humide.

Carey Lea pense que ce corps possède une teneur en argent qui serait, en moyenne, de 97,23 p. 100; mais qu'il ne contient ni oxygène, ni hydrogène combinés avec l'argent. Par contre, il renferme de petites quantités (2 à 3 p. 100) d'acide citrique et d'oxyde de fer qui, dit Carey Lea, « n'en font certainement pas partie intégrante ».

On peut facilement amalgamer l'argent ainsi obtenu.

L'argent de Carey Lea a été préparé depuis, sous le nom de collargolum Crédé². C'est Crédé qui a introduit ce corps en thérapeutique. L'argent colloïdal a été depuis étudié par M. le

1. Carey Lea. Sur les formes allotropiques de l'argent (Philadelphie). *Sillim. Amer. Journ. of Science*, t. XXXVII, p. 476 à 491 et t. XXXVIII, p. 47 à 50, juillet 1889.

Id. Sur l'action de la lumière sur l'argent allotropique. *Sillim. Am. Journ. of Sc.*, t. XXXVIII, p. 129, août.

Id. Les propriétés de l'argent allotropique. *Sillim. Amer. J. of Sc.*, t. XXXVIII, p. 237 à 240.

Id. Note sur l'argent allotropique. *Philosophical Magazine*, 5^e série, t. XXXII, p. 337 à 342.

Id. Remarques sur l'argent. *Zeitschrift anorgan. Chem.*, t. III, p. 186.

Id. Sur les solutions d'argent métallique. *Zeitsch. anorg. Chem.*, t. VII, p. 341 à 342 et *Sillim. Amer. J. of Sc.*, t. XLVIII, p. 343.

2. Crédé. Verfahren zur Darstellung von Wasserlöslichen Silber. Patentblatt. t. XX, 411.

professeur agrégé A. Netter et M. Salomon¹ qui se sont occupés de ses applications thérapeutiques.

Puis M. Maurice Hanriot, a démontré que le collargol n'est pas de l'argent colloïdal, mais bien un sel d'un acide spécial, l'acide collargolique. Nous lui réserverons donc le nom de *collargol*, pour le différencier de l'argent colloïdal véritable que d'autres auteurs ont réussi à préparer.

Le collargol, dit M. Netter, se présente sous la forme de petits grains noirs à reflets métalliques², s'écrasant facilement. Il n'a pas trop d'odeur et son goût n'est pas trop désagréable : il n'est ni caustique ni irritant, et il se dissout dans l'eau dans une proportion de 1 p. 25. Mais, quelque diluée que soit la solution, elle est toujours complètement opaque. D'après Brünner³, il ne s'agit pas là d'une solution à proprement parler, mais d'une « *suspension* » de particules très fines, que les plus forts grossissements microscopiques ne permettent pas d'apercevoir.

Ces solutions ont une couleur brune, olivâtre ou noirâtre qui rappelle, d'après MM. Netter et Salomon, certaines bières foncées. Les solutions ne diffusent pas à travers le parchemin et les membranes animales.

L'addition d'acides ou de solutions salines a pour effet immédiat la précipitation du métal. La présence d'albumine, de gomme, de gélatine, retarde ou empêche cette précipitation. Si on étend, sur du papier, ou du verre, du collargol broyé, il se transforme, par dessiccation, en un enduit brillant vert-bleu qui, mis au contact des halogènes, donne des couleurs

1. Netter et Salomon. *Presse médicale*, 11 février 1903, p. 157. L'argent colloïdal (ou collargol) et ses applications thérapeutiques. Netter. *Soc. méd. hôpitaux*, 22 janvier 1903, p. 37, argent colloïdal. Indications diverses. Mode d'emploi. Doses, mécanisme de son action.

2. Ces faits ont été également étudiés par M. J.-C. Blake. Les couleurs des modifications allotropiques de l'argent. *Amer. Sillimann. Jour. of Sc.*, 4^e série, t. XVI, p. 282 à 288 et *Zeit. anorg. Chem.*, 6 novembre 1903, Heft. 2. Bd. XXXVII, p. 243 à 251.

3. G. Brünner. Auf losliches Silber und sein therapeutisches Werth. (Sur l'argent soluble et son action thérapeutique.) *Fortschritte der Medizin*, 1900, n^o 11, p. 381 à 388. (Travail analysé dans *Deutsche mediz. Wochenschrift*, n^o 22, p. 128.)

bleues brillantes et superbes. Elle sont dues à des interférences, qui résultent de la formation d'un enduit fin de combinaisons halogénées.

Préparation du collargol. — On a donné pour le préparer, plusieurs formules : Carey Lea¹ conseille le procédé suivant : on place, dans un verre, 200 centimètres cubes d'une solution d'azotate d'argent à 10 p. 100 et, tout en agitant, on ajoute un mélange composé de 200 centimètres cubes d'une solution de sulfate de fer à 30 p. 100, et de 50 centimètres cubes d'une solution de carbonate de soude à 10 p. 100. Il se forme un précipité lilas, qu'on lave avec une solution saline, qui doit être, de préférence, une solution de citrate. Ce lavage donne au précipité une couleur bleu foncé, alors que dans la solution mère il conserve quelque temps sa couleur primitive.

Carey Lea² indique également une autre méthode. On dissout dans deux litres d'eau, 40 grammes de soude et 40 grammes de dextrine. On ajoute progressivement une solution de 28 grammes d'azotate d'argent (dissous dans la plus petite quantité d'eau possible). On détermine ainsi un précipité d'oxyde d'argent, qui se dissout rapidement.

La solution, qui ne contient que 10 p. 100 d'argent, est complètement noire. Elle est rouge à faible dilution. A une plus grande dilution, elle prend une couleur jaunâtre.

D'après MM. Danlos et Cothureau³, il serait impossible de préparer le collargol, en suivant les procédés indiqués dans les périodiques français. Ces auteurs recommandent la technique suivante :

« Prendre 100 grammes d'acide citrique, les dissoudre dans l'eau et saturer d'ammoniaque jusqu'à coloration de la phtaléine. Compléter à 500 centimètres cubes avec de l'eau distillée.

« Faire une solution avec 186 grammes de sulfate ferreux

1. Carey Lea. *Sillim. Amer. J. of. Sc.*, t. XXXVII, p. 476 à 491.

2. Carey Lea. Argent allotropique, 3^e communication. *Philosophical magazine*, t. XXXI, p. 497 à 504. Philadelphie.

3. Danlos et Cothureau. Préparation du collargol. *Soc. therap.*, 24 décembre 1902.

306 OXYDASES ARTIFICIELLES, MÉTAUX EN SOLUTION COLLOÏDALE
ammoniacal et ajouter de l'eau distillée en quantité suffisante
pour 500 centimètres cubes.

« Mélanger les deux solutions.

« Etendre de 1 litre et demi d'eau environ, et verser dans la
liqueur par petites parties, en agitant constamment, 100 centi-
mètres cubes d'une solution de nitrate d'argent cristallisé à
25 p. 100.

« Il se forme un précipité rouge brun à reflets ardoisés, qu'on
laisse déposer. La liqueur surnageante est décantée, le préci-
pité jeté sur un appareil à filtration rapide, lavé avec une
petite quantité d'eau puis essoré.

« Ces différentes manipulations doivent être faites rapide-
ment, pour éviter l'action de la lumière et surtout de l'air, qui
insolubilisent en partie le produit. Le précipité recueilli est
ensuite soumis à la décantation dans le vide, au-dessus de l'a-
cide sulfurique, et à l'abri de la lumière. Le produit est cons-
titué par de petites masses à reflets métalliques renfermant
97 p. 100 d'argent avec des traces de fer et d'acide nitrique.

« Il est complètement soluble dans l'eau, et les solutions ne
traversent pas le septum du dialyseur, d'où le nom d'argent
colloïdal. »

Mais le collargol n'est pas de l'argent colloïdal. — Déjà Carey
Lea¹ avait remarqué que lorsqu'on cherche à purifier le col-
largol obtenu par sa propre méthode, cette substance perd ses
qualités essentielles; de sorte que Carey Lea s'est demandé
« si l'extraordinaire solubilité du collargol ne serait pas due à
quelque combinaison de l'argent avec l'acide citrique, ulté-
rieurement éliminée par le lavage ». Mais de nouvelles
recherches prouvèrent à l'auteur que la substance bleue qu'il
avait préparée ne contenait ni acide citrique ni alcali, qui pro-
viendraient du citrate d'ammonium, de sorte que, dit Carey
Lea, « on n'a que deux alternatives : 1° ou la substance bleue
est de l'argent pur sous une forme soluble ; 2° ou bien une

1. Carey Lea. *Sillim. Amer. Jour. of Sc.*, t. XXXVIII, p. 47 à 50.

combinaison de l'argent avec une substance parfaitement neutre, provenant de l'acide citrique ».

Remarquons que le poids spécifique de ce soi-disant état allotropique de l'argent est plus faible que celui de l'argent normal¹.

Le poids spécifique de l'argent finement divisé est de 10,62.

M. Harriot, MM. Chassevant et Posternak reprirent cette étude.

MM. Chassevant et Posternak² modifièrent légèrement la méthode, employée par Carey Lea, pour obtenir le collargol. L'argent, préparé par le procédé modifié, devient au bout d'un certain temps, graduellement, presque insoluble dans l'eau, mais, par contre, se dissout en grande partie dans l'ammoniaque étendue. Les solutions sont précipitées par l'acide acétique dilué; le précipité est soluble dans un excès d'acide, sans perdre ses propriétés colloïdales.

La solution ammoniacale d'argent colloïdal est précipitée d'après MM. Chassevant et Posternak, par les carbonates de sodium et d'ammonium. La quantité de sulfate de cuivre nécessaire pour précipiter la liqueur d'argent n'est pas en rapport avec la quantité d'argent dissous, mais dépend plutôt de la proportion d'ammoniaque qui se trouve dans la solution.

Les deux auteurs considèrent que l'argent préparé par la méthode de Carey Lea modifiée, renferme 90,8 p. 100 d'argent³. L'argent ne deviendrait peu à peu insoluble, que parce que l'ammoniaque serait transformée, par l'acide carbonique de l'air, en carbonate d'ammonium.

MM. Chassevant et Posternak⁴, en concluent que le collargol n'est *pas un acide*, mais un *colloïde*.

1. La densité de l'argent colloïdal a fait l'objet d'un travail de M. Kholodny. *J. Soc. Physicochimique russe*, p. 6 et 602.

2. Chassevant et Posternak. Propriétés de l'argent colloïdal obtenu par la méthode de Carey Lea légèrement modifiée. *Union pharmaceutique*, p. 308, juillet 1903.

Propriétés de l'argent colloïdal. *Bull. Soc. chimie*, Paris, t. XXIX, p. 543, 3^e série.

3. Chassevant et Posternak. ^{*} Sur quelques propriétés de l'argent colloïdal. *Soc. Biol.*, t. LV, p. 433, 28 mars 1903.

4. *Loc. cit.*

Quant au collargol de Heyden, il est beaucoup moins pur. Il ne contient que 87 p. 100 de métal et renferme entre autres impuretés une matière albuminoïde qui est elle-même un colloïde.

L'opinion de M. Hanriot est différente de celle des deux auteurs précédents.

En 1903, M. le professeur agrégé Hanriot¹ montra que le collargol n'est pas de l'argent colloïdal. En effet, ce savant avait constaté que, lorsqu'on soumet la solution de collargol à l'électrolyse, l'argent se dépose au pôle positif. Il y avait donc là une anomalie qu'il importait d'expliquer.

Rappelons que Carey Lea a préparé, en réduisant l'azotate d'argent par le sulfate ferreux, des corps solubles qu'il considère comme de l'argent métallique colloïdal, et il en décrit trois variétés. Ces corps sont des colloïdes. Ils sont donc solubles dans l'eau, et ne sont pas dialysables. Ils sont précipités par les sels neutres. En général, le précipité ne se redissout plus dans l'eau.

M. Hanriot démontra que ces corps contiennent au maximum 98,1 p. 100 d'argent, et qu'ils sont instables. En effet, pour les rendre stables, M. Lottermoser les additionne de colloïdes étrangers. Quant à l'« argent de Heyden », il ne renferme que 87 p. 100 d'argent. D'après M. Hanriot, il contient de l'acide azotique et une matière albuminoïde.

Le savant chimiste fit alors pour établir la nature du collargol, de nombreuses expériences. Nous nous bornons à les mentionner, car elles sortiraient du cadre de ce travail. Disons seulement qu'il examine l'action qu'exercent sur l'argent de Heyden, le nitrate d'argent, le sulfate de cuivre, l'azotate de baryum, les acides et l'électrolyse. Ces expériences ont permis à M. Hanriot de conclure que *le collargol est un sel soluble alcalin de l'acide collargolique assez énergique pour déplacer l'acide carbonique.*

1. Maurice Hanriot. Sur le collargol. *Ac. Sc.*, t. CXXXVI, p. 680, 16 mars 1903.

M. Hanriot¹ prouva ensuite que le collargol est identique à l'argent colloïdal préparé par Paal², avec le lysalbinat d'argent.

D'après M. Hanriot, si on purifie le collargol en le précipitant par l'acide acétique, et en le redissolvant dans une solution d'ammoniaque, il reste, dans les eaux mères, de l'acide lysalbinique ; chaque fois qu'on recommence cette opération, le précipité s'enrichit en argent et s'appauvrit en azote, jusqu'à une teneur constante de 93,1 d'argent, et 0,88 d'azote. Donc la *matière albuminoïde fait partie intégrante de l'acide collargolique*. L'azote, loin d'être une impureté, comme le croyait Lottermoser³, y est à l'état de lysalbine.

L'argent ne s'y trouve pas à l'état de protoxyde, mais à l'état d'oxyde très inférieur, selon M. Hanriot.

L'argent, préparé suivant la méthode de Carey Lea modifiée par Schneider⁴, constitue un corps très instable et très différent du collargol.

L'argent soi-disant colloïdal renferme donc une matière albuminoïde et de l'oxyde de fer. M. Hanriot⁵, en calcinant cet argent a constaté la production d'anhydride carbonique et d'oxygène gazeux. Le collargol renferme de l'hydrogène. Pour établir l'origine de cet hydrogène, M. Hanriot a préparé un argent colloïdal, où la substance étrangère ne possède pas de propriétés réductrices. Dans ce but, il a employé la méthode de Kuspert⁶ qui consiste à réduire, par l'aldéhyde formique,

1. Hanriot. Sur le soi-disant argent colloïdal. *Ac. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1448, 1903.

2. Paal. Sur l'argent colloïdal. *Ber. der. Deut. Chem. Gesel.*, t. XXXV, p. 2224 à 2236.

3. Lottermoser. Ueber anorganische Kolloïde (Stutgard).

Lottermoser et E. v. Meyer. Zur Kenntniss kolloïdaler Silber. Étude sur l'argent colloïdal. *J. f. prakt. Ch.* 2, t. LVI, p. 241 à 247, 1897. t. LVII, p. 540 à 543.

4. E.-A. Schneider. Etude sur l'argent colloïdal. *Zeitschrift. anorg. Ch.*, t. VII, p. 339 à 343. Sur les solutions d'argent colloïdal. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, 1891, t. XXIV, p. 3370 à 3373. Sur la préparation des hydrosols d'argent. *Id.* t. XXV, p. 1281 à 1284 et 1440 à 1448.

5. M. Hanriot. Sur l'argent dit colloïdal. *Ac. Sc.*, 16 juillet 1903, p. 122.

6. Franz Kuspert. Ein Demonstrationsversuch ueber kolloïdale Silber.

l'azotate d'argent, en présence d'un excès de carbonate de soude. Ces expériences ont permis à M. Hanriot de conclure que les *argents colloïdaux diffèrent par leurs propriétés et leur composition* ¹.

La conclusion de M. Hanriot, est justifiée : l'argent colloïdal, ou mieux collargol, est, par conséquent, une substance contenant de l'acide collargolique ; l'argent fait partie du radical de cet acide, ce qui nous donne l'explication de faits que jusqu'alors on ne pouvait interpréter : en effet, nous avons vu que si on soumet la solution à l'électrolyse, l'argent se dépose au pôle positif. Cette anomalie s'explique ainsi : c'est l'acide collargolique et non l'argent qui se dépose au pôle positif. On comprend également pourquoi l'addition d'azotate d'argent provoque la précipitation de collargolate d'argent, sel insoluble. Enfin, on conçoit la formation du précipité par les acides plus forts, tels que l'acide azotique : de même, dit M. Hanriot, le fait que l'ammoniaque et les alcalis dissolvent le précipité, confirme cette hypothèse.

Nous sommes donc loin, en ce qui concerne le collargol, de la dissolution simple de l'argent à l'état métallique ².

Travaux de Paal. — M. Hanriot ³, nous l'avons dit, a démontré en 1903, que le collargol est identique à l'argent préparé par Paal, à l'aide du lysalbinat d'argent.

Nous allons exposer brièvement les travaux de ce chimiste. Paal ⁴ avait montré que les solutions fraîchement préparées

Ber. D. D. Ch. Ges., t. XXXV, p. 2815 et 2816. *Z. anorg. Ch.*, Bd. XXXVI.

Id. Kolloïdalen Silber u. Gold. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 4066 à 4070.

Id. Demonstration der Reaktionsgeschwindigkeit an der Bildung kolloïdalen Silber. Démonstration de la rapidité de la réaction pour la formation d'argent colloïdal. *Zeit. Phys. Chem.*, 16, p. 285 à 287.

1. Une nouvelle étude sur l'argent colloïdal vient d'être faite par le Dr Alfred Lottermoser. (Ueber kolloïdalen Silber. *Jour. f. Prakt. Chem.*, p. 357, 8 octobre 1903, n° 20.)

2. Ces faits sont exposés dans le formulaire des nouveaux remèdes par G. Bardet, 1904, p. 33.

3. M. Hanriot. Sur le soi-disant argent colloïdal. *Ac. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1448, 1903.

4. Paal. Sur l'oxyde d'argent colloïdal. *Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2206 à 2218.

de lysalbinat ou de protalbinat d'argent dans la lessive de soude, contiennent de l'argent sous forme d'hydroxyde colloïdal. Mais si on emploie des solutions vieilles¹, on constate que le liquide coloré en brun noir (qui contient l'oxyde d'argent colloïdal), s'éclaircit sous l'action de l'ammoniaque, et qu'il prend, selon l'état de concentration et la vieillesse de la solution, une coloration variant de l'orangé au jaune brun. Or, la substance qui donne à la solution cette coloration, serait, d'après Paal, de l'argent colloïdal, dont la formation serait due à une réduction partielle de l'hydroxyde d'argent colloïdal par le produit de dissociation de l'albumine, c'est-à-dire par le protalbinat alcalin. Il s'agit bien ici, dit Paal, d'un processus de réduction. En effet, la transformation de l'oxyde ou de l'hydroxyde d'argent s'effectue presque instantanément. La réduction s'opère plus vite, si on chauffe légèrement les solutions contenant un excès d'alcali. On pourrait, d'ailleurs, d'après Paal, démontrer également par voie chimique la transformation complète de l'oxyde d'argent, en argent colloïdal.

Pour obtenir la solution d'argent, il n'est pas nécessaire de préparer et d'isoler préalablement du protalbinat ou du lysalbinat d'argent : il suffit d'ajouter du nitrate d'argent à une solution aqueuse de protalbinat ou de lysalbinat d'argent, additionnée d'un excès de lessive de soude. On chauffe ensuite, au bain-marie, la solution d'oxyde d'argent colloïdal ainsi obtenue, jusqu'à ce qu'il soit détruit dans sa totalité. On s'assure de la fin de la réaction en prélevant une petite quantité de la solution, et en y ajoutant une goutte d'hydrate d'hydrazine.

D'après la quantité de nitrate d'argent employé, on obtient des produits plus ou moins riches en argent colloïdal. Ces produits présentent, à l'état solide, un vif brillant métallique allant du bleu d'acier au bleu verdâtre. Les substances moins riches en argent présentent une couleur allant du noir au gris graphite. Suivant leur teneur en argent, les préparations présentent des différences dans leurs aspects extérieurs,

1. Paal. Sur l'argent colloïdal. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV. n° 12, 21 janvier 1902, p. 2224 à 2236.

tandis que la couleur des solutions reste la même, abstraction faite de l'intensité de la coloration.

Nous avons vu que M. Hanriot¹ considère l'argent de Paal comme identique à celui de Carey Lea. Cependant Paal estime que les corps qu'il a préparés se distinguent, par leur grande stabilité, de ceux qui ont été obtenus par d'autres méthodes. Cette stabilité, d'ailleurs, diminuerait graduellement, à mesure que croît la teneur en argent. D'après Paal, les solutions aqueuses d'argent colloïdal (collargol, Argentum colloïdale Crédé) préparées par voie inorganique (par les électrolytes) seraient rapidement transformées, par la chaleur ou l'ébullition, en argent insoluble; au contraire, les produits, préparés par la méthode qu'il a indiquée, résisteraient beaucoup mieux à ces influences. De même, le noir animal n'exercerait sur les solutions de Paal aucune influence, mais il précipiterait, des solutions de collargol, l'argent à l'état insoluble.

Les solutions d'argent, préparées à l'aide des protalbinates ou lysalbinates alcalins, réagiraient d'une manière spéciale vis-à-vis des acides étendus, qui précipiteraient tout l'argent sous forme d'un précipité floconneux qui, insoluble dans l'eau, se dissoudrait, en reprenant sa couleur primitive, dans les alcalis caustiques et les carbonates alcalins. Ces précipités contiendraient, selon Paal, l'argent colloïdal, mêlé à la substance organique. Cependant, la plus grande partie de ces substances organiques resterait à l'état de solution dans l'eau. Elles ne seraient plus alors constituées par les acides protalbinique ou lysalbinique purs, mais par un mélange de produits d'oxydation acides, qui auraient pris naissance pendant la transformation de l'oxyde d'argent en argent.

Enfin, M. Paal² a également préparé, à l'aide du protalbinat et du lysalbinat de soude, une solution qu'il considère comme

1. M. Hanriot. Sur le soi-disant argent colloïdal. *Ac. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1448, 1903.

2. C. Paal. Ueber Kolloïdales Gold. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, 21 juin 1902, p. 2236 à 2244.

de l'or colloïdal. La méthode ressemble beaucoup à celle qu'il a employée pour préparer la solution d'argent.

Propriétés de l'argent dit colloïdal. — Elles ont fait l'objet des expériences de plusieurs auteurs, notamment de Carey Lea¹, E.-A. Schneider² et Barus³, Muthmann⁴, Raphaël Meldola⁵, Oberbeck⁶, A.-J.-A. Prange⁷, Lottermoser et E. v. Meyer⁸.

D'après Crédé, l'argent administré en onctions traverse la peau, puis est résorbé et passe dans le sang et les autres liquides de l'économie.

Mais on sait que l'argent colloïdal, en solution aqueuse, est transformé, sous l'influence d'une minime quantité de chlorure de sodium qui existent dans tous les liquides de l'organisme, en argent spongieux, et par conséquent insoluble.

MM. Lottermoser et E. v. Meyer expliquent ainsi cette apparente contradiction : si on ajoute à la solution d'argent, de l'albumine (ovalbumine-sérum sanguin), on empêche la précipitation du métal. Il en est de même pour l'acide chlorhydrique et pour le chlorure de sodium. Cet acide, qui normalement précipite l'argent colloïdal, perd cette propriété en présence de l'albumine.

Action des acides. — D'après MM. Lottermoser et E. v. Meyer, les acides précipitent le collargol, sous forme d'argent moléculaire.

1. Carey Lea. *Amer. jour. Sciences*, Bd. XXXVII, XXXVIII, XLI.

2. E.-A. Schneider. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, Bd. XXIV, p. 3370; Bd. XXV, p. 1440.

3. Schneider et Barus. *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, Bd. VIII, p. 278.

4. Muthmann. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, Bd. XX, p. 983.

5. Raphaël Meldola. *Argent allotropique. Chem. news*, t. LXIV, p. 283.

6. Oberbeck. Ueber das Verhalten des festen colloidalen Silber gegen den Elektrischen Strom *Wiedem Ann. Physik u Chemie*, p. 745 à 748, 28/2, Greisswald.

7. A.-J.-A. Prange. Ueber einen allotropischen Zustand des Silbers. *Recueil travaux chimiques des Pays-Bas*, t. IX, p. 121 à 113. Utrecht.

Id. Lösliche Modification der Silber von Carey Lea. *Recueil travaux chimiques des Pays-Bas*, Leiden, t. IX, n° 121 à 123.

8. Lottermoser et E. v. Meyer. Etude sur l'argent colloïdal, 1897, *J. f. Prakt. Chem., Neue Folge*, Bd. LVI, V et VI, Heft, n°s 17 et 18, p. 241 et 1898, 12, Heft, Bd. LVII, p. 540.

laire finement divisé. Cependant si on a obtenu la précipitation avec l'acide azotique, on peut redissoudre le précipité en chauffant la liqueur. Les expériences de ces deux chimistes démontrent qu'il existe un rapport entre la quantité d'acide nécessaire pour précipiter l'argent, et l'affinité de ces acides. Il faut avoir soin d'employer toujours, pour les expériences, une solution d'argent de même concentration, à 0,1 p. 100.

Action des sels. — Elle est très différente suivant la nature des sels. Les combinaisons des alcalis et de l'ammoniac avec les acides qui donnent des sels d'argent peu solubles (tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfocyanhydrique, l'acide chromique, l'acide carbonique) précipitent l'argent à l'état insoluble. Il suffit d'une très petite quantité de sel; ainsi pour 25 centimètres cubes d'une solution colloïdale d'argent à 1 p. 100, il faut 0,6 d'une solution normale de chromate de potassium, ou la même quantité d'une solution demi normale de bichromate de potassium. Les sels des métaux lourds opèrent cette transformation à doses encore moindres.

Les solutions de bichlorure de fer ou de mercure, transforment le collargol en chlorure d'argent. Tous les bichlorures métalliques réductibles produisent du chlorure d'argent, et se transforment eux-mêmes en protochlorure, tandis qu'une partie de l'argent se sépare immédiatement à l'état insoluble.

Les sels alcalins et ammoniacaux des acides, dont les sels d'argent sont solubles, se comportent d'une tout autre manière. Ils ne précipitent que partiellement l'argent à l'état insoluble mais ils séparent une grande partie de l'argent dit colloïdal, sous forme « soluble ».

Pour 25 centimètres cubes d'une solution d'argent à 0,1 p. 100, il faut, pour opérer la transformation, employer 14 centimètres de solution normale de sulfate de sodium, de sulfate d'ammonium ou d'azotate de potassium.

Action des halogènes (Lottermoser et E. v. Meyer de Dresde). — Les halogènes transforment avec facilité l'argent dit colloïdal, en leurs sels correspondants, qui sont alors *colloïdaux*.

C'est surtout avec l'iodure d'argent que le phénomène est particulièrement net.

Action du courant électrique. — Le collargol ne présente qu'une très faible conductibilité. Barus et Schneider attribuent ce fait à la présence dans la solution de substances étrangères. Lottermoser et E. v. Meyer se rangent à cette manière de voir. Ces deux auteurs ont de plus constaté, que le courant électrique détermine un déplacement des particules d'argent. On trouve au bout d'un certain temps un dépôt d'argent gris spongieux à la cathode ; à l'anode on peut voir un dépôt brun soluble dans l'eau qu'il colore en vert. Ce dépôt est constitué par de l'argent.

M. A. Oberbeck¹ a étudié également la manière dont réagit l'argent colloïdal envers le courant électrique.

Si on chauffe, dans un dessiccateur, cet « état allotropique » de l'argent, on détermine sa transformation en un autre « état », qui a une couleur jaune d'or et qui est insoluble dans l'eau.

Mercure colloïde ou hygrol. — La fabrique de Heyden prépare également le mercure colloïde sous le nom d'hygrol². On l'obtient en versant, (il faut avoir soin d'agiter sans cesse) dans une solution diluée d'azotate mercurieux, une solution également diluée d'azotate stanneux. Le liquide brun, ainsi obtenu, est additionné d'une solution concentrée de citrate d'ammonium pour précipiter le mercure colloïde. On neutralise la solution par l'ammoniaque en ayant soin de ne pas élever la température. Le précipité qui se forme est desséché dans le vide, sur de l'acide sulfurique.

Le mercure colloïde constitue une poudre noire granulée soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther. La solu-

1. A. Oberbeck. Ueber das Verhalten allotropen Silbers gegen den elektrischen Strom. *Ann. physik. Chem.*, t. XLVI, p. 265 à 280 et t. XCII, p. 353 à 379.

Id. Verhalten des festen kolloidalen Silber gegen den Elektrischen Strom Wied. *Ann. Phys. u. Chem.*, p. 745 à 748, 28 1/2 greisswald.

2. Chemische Fabrik von Heiden in Radebeul bei Dresden. Verfahren zur Darstellung von wasserloslichen Quecksilber von Carey Lea, Patentblatt. t. XX, p. 411.

tion a une réaction neutre. Elle est translucide, de couleur sombre. Les sels et les acides des métaux lourds et alcalino-terreux déplacent le mercure de sa solution et forment un précipité insoluble.

La solution d'après Hoehnel¹ (de Breslau), contient de nombreuses impuretés (sels ammoniacaux, sels de soude, citrates).

Elle contient 80 p. 100 de mercure².

Pas plus que le collargol, l'hygrol n'est une solution colloïdale vraie.

Mais il serait possible d'obtenir, par voie chimique, des solutions de *métaux colloïdaux vrais*. Les expériences ont été surtout faites en Allemagne. Les travaux de E.-A. Schneider³, de Barus, de Billitzer⁴, de Lottermoser et E. von Meyer, de Zsygmondy, Garbowski, Gutbier, Kuspert, Müller⁵, Schottländer⁶, etc., sont particulièrement intéressants et ont jeté une vive lumière sur cette question si difficile et si controversée des solutions métalliques colloïdales.

Les procédés chimiques permettent de préparer des solutions métalliques colloïdales variées.

1. Cette étude sur l'hygrol est empruntée à M. G. Bardet : « Les nouveaux remèdes, 1904, p. 100 et 101.

2. Das kolloidale Quecksilber des Handels. Le mercure colloïdal du commerce. *Pharm. Zeit.*, t. XLIII, p. 868, 1898.

3. A. Schneider. Ueber Kolloidale Silber Losungen. Sur les solutions colloïdales d'argent. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, 1891, t. XXIV, p. 3370 à 3373.

Id. Ueber Reindarstellung der Silbershydrosols. *Ber. D. Ch. Ges.*, T. XXV, p. 1281 à 1284 et 1440 à 1448.

Id. Zur Kenntniss des Kolloidalen Silber. Etude de l'argent colloïdal. *Z. Anorg. Ch.*, t. VII, p. 339 à 340.

Id. Ueber das Verhalten der Kolloïde Silber in organische Lösungsmittel. Organosole bei der kritischen Temperatur der Lösungsmittel. *Z. Anorg. Chem.*, t. III, p. 78 et 79.

Id. Zur Kenntniss der Wasserloslichen Form des Goldpurpurs. *Z. anorg. Ch.*, t. V, p. 80 à 83.

4. Billitzer. Solutions métalliques colloïdales. *Ber. D. D. ch. Ges.*, t. XXXV, p. 1929.

Id. Métaux colloïdaux. Verhandlung der Versuch. Deutscher Naturforscher und Aerzten, 1902, p. 19 à 21.

5. Müller. *J. Prakt. Ch.*, 2, t. XXX, p. 252.

6. Ueber kolloidales Gold Verh. d. Versuch. Deutsch Naturforscher u. Aertze, 1893, II, p. 73 à 78, Charlottenbourg, septembre 1893.

M. Lottermoser¹ indique notamment une méthode pour obtenir le mercure colloïdal. Il avait d'abord commencé par mélanger de l'oxyde de mercure additionné d'acide azotique en solution très diluée avec une solution très étendue d'albumine. Puis il avait ajouté, goutte à goutte, une solution alcoolique de phénylhydrazine. Mais par ce procédé le mercure se séparait toujours sous une très fine poudre insoluble.

Si dès au début de l'expérience, les deux solutions (oxydure de mercure azotique et albumine) étaient plus concentrées, c'était l'albumine qui se coagulait tout d'abord, mais les flocons se coloraient rapidement en brun pour prendre finalement une couleur grise. Lottermoser parlait alors de ce fait, que le chlorure d'étain réduit, à l'état de mercure métallique, une solution très acide d'un sel de mercure. Il en déduisait qu'en laissant agir cet agent réducteur sur une solution d'oxydure de mercure azotique, en évitant le plus possible un excès d'acide libre, on pourrait obtenir une solution de mercure colloïdal. C'est, en effet, ce qui avait lieu. Mais si on laissait la solution reposer un certain temps, on la voyait se colorer rapidement en gris, et bientôt elle laissait déposer une poudre blanc gris, composée d'un mélange de calomel et de mercure métallique. D'après Lottermoser il faudrait attribuer cette réaction à la formation d'un sel d'oxyde d'étain. Ce sel céderait une partie du chlore au mercure sous forme de chlorure de mercure insoluble. Aussi M. Lottermoser indique-t-il un autre procédé qui paraît plus pratique.

On verse une solution très diluée de nitrate de mercure dans une solution, également très étendue, d'oxyde d'étain azotique. Il faut avoir soin d'agiter constamment. Les deux solutions ne doivent contenir que la quantité d'acide libre strictement nécessaire pour empêcher la séparation des sels

1. Lottermoser. Ueber kolloïdalen Quecksilber. *J. Prakt. Chem.*, 2, t. LVII, p. 484 à 487.

Id. Kolloïdalen Silber und Quecksilber in chemischer Beziehung. *Therapeut. Monatshefte*, t. XIII, p. 159 à 162, Dresde.

Id. Kolloïdalen Quecksilber, in « Ueber organische Kolloïde », Stuttgart, 1901, p. 54.

basiques. On obtient alors un liquide brun foncé. Il faut employer un excès d'oxydure d'étain nitrique, sinon le mercure colloïdal se transforme en mercure insoluble.

On additionne alors le liquide d'une solution concentrée de citrate d'ammonium. Le liquide de brun vire au noir, et on reconnaît la présence d'un précipité noir très fin. On neutralise avec de l'ammoniaque tout en agitant. Il faut éviter l'échauffement du liquide. Le précipité ne tarde pas à se déposer. On enlève le reste de la solution, et on élimine le liquide qui a pu rester, en filtrant par aspiration, à l'aide d'une bougie de porcelaine. On obtient une pâte légèrement fluide, qu'on dessèche dans un dessiccateur à vide, en présence d'acide sulfurique, ce qui donne des particules brillantes comme de l'argent. Elles sont solubles dans l'eau qu'elles colorent en brun foncé.

Le mercure colloïdal ainsi préparé est encore mélangé d'un peu d'étain.

On arrive à un résultat analogue en employant $\text{Hg}(\text{AzO}^3)^2$ au lieu de HgAzO^3 , mais il faut une plus grande quantité de sel d'oxydure d'étain pour obtenir la réduction. On peut se servir également d'acétate de mercure, d'après Lottermoser¹. Ce savant prépare également, en solution colloïdale, du bismuth, du cuivre², du platine, du palladium, du rhodium³.

Le bismuth colloïdal a été également obtenu par Vanino⁴.

Enfin Wedekind a préparé le zirconium colloïdal⁵. En 1902, Gutbier indiqua un procédé pour préparer l'hydrosol liquide de l'or.

Mais définissons d'abord *les trois termes suivants* :

1. Lottermoser. Ueber kolloïdalen Quecksilber. *J. Prakt. Chem.*, 2, t. LVII, p. 484 à 487.

Id. Kolloïdalen. Silber und Quecksilber in chemischer Beziehung. *Therap. Monatshefte* t. XIII, p. 159 à 162.

2. Zur Kenntniss kolloïdalen Metalle kolloïdaler Bi. u. Cu. *J. Prakt. Chem.*, t. LIX, p. 489 à 493 (Dresde) et ueber anorganische Kolloïde. Stuttgart, 1901, p. 57 à 61.

3. Ueber anorganische Kolloïde, p. 33.

4. Vanino. Kolloïdalen Wismuth. *Pharmaceutische Centralhalle*, t. XL, p. 276.

5. Wedekind. Zirconium colloïdal. V^e Congrès Intern. de chim. appliquée, Berlin. *Z. angew. Chem.*, 16 juin 1903, Heft. 24, p. 578.

1° *Hydrosol*. — On appelle ainsi la dissolution, dans l'eau pure, du métal, à l'état métallique.

2° On donne le nom d'*hydrogel* aux hydrosols coagulés.

3° Enfin, on réserve la dénomination d'*organosol*, à des solutions colloïdales, dans lesquelles l'eau est remplacée par des liquides organiques. C'est B. Graham¹ qui prépara le premier organosol; il donna à ces solutions des noms particuliers, suivant le dissolvant employé, tels que alcosol, alcogel pour les « solutions » ou les « gels » à base d'alcool.

E.-A. Schneider² reprit cette intéressante question. Il perfectionna la technique, et modifia les dénominations de Graham, réservant le nom « d'hydrosol » aux solutions aqueuses et « d'organosol » aux solutions organiques quelles qu'elles soient; il ajoute entre parenthèses le nom du dissolvant organique employé.

Déjà en 1857, Faraday³ avait réussi à obtenir des solutions colloïdales d'or, en réduisant, avec du phosphore jaune, une solution étendue de chlorure d'or.

Knafl se servait de l'acide oxalique, pour réduire les solutions des sels d'or. Clemens Winckler employait l'acide sulfureux; enfin Max Müller⁴, la glycérine.

C'est à Zsigmondy que nous devons les recherches les plus complètes sur l'or colloïdal et autres colloïdes⁵. Ce savant réduisait une solution de chlorure d'or, à l'aide de la formaldéhyde. Il préparait ainsi des hydrosols liquides de l'or⁶, qui se conservent indéfiniment.

1. Graham. Verhalten kolloïdaler Lösungen in organischen Lösungsmittel. Jahrb., 1892, T. I, p. 256.

2. Schneider. Ueber einige Organosole. Ber. D. D. Ch. Ges., t. XXV, p. 1164 à 1167.

3. Faraday. Réduction du chlorure d'or en solution, par le phosphore jaune avec formation du liquide rouge rubis. Pogg. Ann., t. CI, p. 383.

4. Max Müller. J. Prakt. Chem., 2, t. XXX, p. 252.

5. Zsigmondy. Sur les solutions colloïdales, 9, Hauptvers. der D. Elektroch. Gesell Wurzburg. Z. f. Elektroch., t. VIII, p. 684 à 687.

Id. Sur la nature des solutions colloïdales métalliques. Zeitsch. Physikal Chem., t. XXXIII, p. 63 à 73.

6. Ric. Zsigmondy. Ueber lösliches Gold. Sur les solutions d'or métallique.

Tous ces savants avaient préparé un hydrosol d'or, d'une couleur rouge foncé, rappelant le rubis.

D'après Zsigmondy, si on ne suit pas avec précision ses préceptes, on obtient des solutions violettes et même bleues qui, vues à la lumière directe, présentent un trouble marqué¹, et, ne tardent pas à laisser déposer l'hydrogel. Au contraire, les solutions rouges se conservent pendant des mois entiers, sans présenter aucune modification ; elles ne se décomposent même pas à la température de l'ébullition.

Bredig² est arrivé par un autre procédé à préparer des hydrosols d'or. Il a employé le courant électrique. Nous décrivons plus loin sa méthode.

Il arrive souvent, d'après Bredig, que les solutions, obtenues à l'aide de l'électricité, se changent en la forme bleue de l'hydrosol. Ces hydrosols se transforment, d'ailleurs, beaucoup plus facilement que ceux qui sont préparés chimiquement, par la méthode de Zsigmondy. Bredig ajoute que les solutions bleues sont très stables, et conservent, même après filtration, leur coloration dans toute leur intensité.

Nous avons donc deux opinions en présence :

Zsigmondy considère la coloration bleue des hydrosols d'or, obtenus par voie chimique, comme un signe de début de « décadence » de ces hydrosols ; c'est-à-dire que cette coloration bleue indiquerait une tendance à la formation de l'hydrogel. Au

Zeitschrift f. Elektrochem., t. IV, p. 546, 547. *Ann. Chem.*, t. XXXI, p. 29 à 54.

Id. Ueber wasserige Lösungen metallisches Goldes. Sur les solutions aqueuses d'or métallique. *Liebigs Ann.*, t. CCCI, 29 à 54, 1898.

Id. Sur la nature chimique du pourpre d'or de Cassius. *Ann. Ch.*, t. XXXI, p. 361 à 387.

Id. Réduction par la formaldéhyde, du chlorure d'or, faiblement alcalinisé. Obtention d'un liquide rouge contenant de l'or. *Liebigs Ann.*, t. CCCI, p. 29.

1. Zsigmondy. (Die hochrote Goldlösung als Reagenz auf Kolloide. La solution écarlate d'or, comme réactif des colloïdes. *Zeitschrift. analyt. Chem.*, t. XL, 1901, p. 697 à 719), montre que l'addition de cristalloïdes, à la solution écarlate d'or, modifie presque instantanément la couleur, qui devient bleue et peut même virer au violet noir. La présence d'autres colloïdes, en grande quantité, empêche cette transformation.

2. Bredig. Ueber anorganische Kolloide. Leipzig, 1901, p. 26.

contraire, les recherches de Bredig tendent à démontrer l'existence propre de l'hydrosol bleu, obtenu par le procédé électrique.

Gutbier¹ admet également l'individualité des hydrosols bleus de l'or, et il indique un procédé permettant de les préparer, par voie chimique. Ces hydrosols sont très stables et, dit l'auteur, « peuvent prendre place à côté des hydrosols liquides d'or, colorés en bleu, que prépare Bredig par la pulvérisation électrique.

Le procédé de Gutbier consiste à réduire, par une solution d'hydrate d'hydrazine, des solutions parfaitement neutres de chlorure d'or. La technique à employer est la suivante : on dissout 1 gramme de chlorure d'or, dans 1 litre d'eau distillée très pure ; on neutralise exactement avec quelques gouttes d'une solution très diluée de soude. On ajoute ensuite, peu à peu, et à froid, quelques gouttes d'une solution très étendue d'hydrate d'hydrazine (obtenue en diluant à 1/2000 la solution d'hydrate d'hydrazine à 50 p. 100 du commerce).

Dès l'addition de la première goutte d'hydrate d'hydrazine, la réduction commence. En effet, la solution prend une couleur bleue foncé, et il suffit d'ajouter quelques centimètres cubes du réactif, pour obtenir la formation de l'hydrosol liquide.

Il ne faut pas ajouter un excès de réactif. Lorsque la solution, vue à la lumière directe, et regardée par transparence, présente une couleur bleu foncé, la réduction est terminée. Si, au contraire, la solution, éclairée directement, présente l'aspect brillant de l'or, c'est qu'on a ajouté un excès d'hydrate d'hydrazine ; l'hydrogel alors, ne tarde pas à se former. Il se sépare et se dépose au fond du vase, sous forme d'or bleu, tandis que la solution se décolore.

Lorsque la réduction a été bien faite, l'hydrosol liquide de l'or, obtenu par ce procédé, est constitué par une solution dont la couleur bleu foncé rappelle celle de l'indigo. On purifie par dialyse.

1. Gutbier. Sur l'hydrosol liquide de l'or. *Zeitsch. f. anorg. Chem.*, Bd. XXXI, Heft. 4, 17 juillet 1902, p. 448 à 450.

Ces solutions sont très stables. C'est ainsi que Gutbier a pu conserver, dans son laboratoire, un flacon débouché, pendant un mois. La solution ne s'était en rien modifiée, et avait conservé toutes ses propriétés.

L'hydrosol, obtenu par Gutbier, se rapproche, même par ses propriétés optiques, des solutions rouges et des colloïdes.

L'auteur fait de plus remarquer que, contrairement à ce qui a lieu pour les autres procédés, il faut éviter de chauffer. En effet, l'hydrate d'hydrazine ne forme l'hydrosol qu'à froid et lorsqu'il est très dilué. La chaleur, ou l'emploi de solutions concentrées, détermine immédiatement la formation de l'hydrogel, qui se sépare et se dépose au fond du vase.

Le chimiste allemand a pu préparer par les mêmes procédés l'hydrosol de l'argent, du cuivre, du platine, du sélénium¹ et pour la première fois, du tellure².

Gutbier a employé, comme agent de réduction, soit l'hydrate d'hydrazine³, comme nous l'avons déjà vu, soit des solutions aqueuses étendues de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acide hypophosphorique.

Gutbier⁴ a préparé également l'hydrosol de l'argent. Il conseille le procédé suivant : on dissout, dans 1 litre d'eau très pure 1 à 2 grammes de nitrate d'argent également très pur. On neutralise la solution diluée ainsi obtenue, avec la quantité strictement nécessaire d'une solution très étendue de carbonate de soude. Si on ajoute alors, avec précaution, et en agitant constamment, quelques gouttes d'une solution diluée d'hydrate d'hydrazine, on voit aussitôt le liquide se colorer : l'hydrosol liquide de l'argent est formé.

Les hydrosols, préparés par ce moyen, ont une couleur variant, selon leur plus ou moins grande dilution, du vert olive foncé au vert gris clair. On peut facilement les purifier par dialyse. Ce sont alors des liquides qui sont troubles à la

1. Gutbier, *Zeitschrift f. anorgan. Chem.*, t. XXXII, p. 106.

2. Gutbier, *Z. anorgan.*, t. XXXII, p. 51 et 91.

3. Gutbier, *Zeit. anorg. Chem.*, t. XXXII, p. 91.

4. *Zeitschrift anorg. Chem.*, Bd. XXXII, Heft. 3, 23 octobre 1902, p. 350.

lumière directe, mais tout à fait limpides, si on les regarde par transparence. On peut les concentrer par la chaleur, sans qu'ils se décomposent ; et si on évapore dans le vide, et avec précaution, au-dessus d'acide sulfurique concentré, ils se transforment partiellement en hydrosol solide, mais la plus grande partie devient hydrogel ; ce dernier produit peut être, après évaporation, complètement dissous à nouveau dans l'eau pour reformer l'hydrosol liquide. Mais si on prend une quantité moindre, et qu'on l'évapore plus rapidement dans le vide au-dessus du pentoxyde de phosphore, les solutions se décomposent, en général, sans former de produit intermédiaire, tandis que le gel se sépare sous forme d'un brillant miroir métallique.

Les hydrosols, préparés par ce procédé, présentent, vis-à-vis des électrolytes, des réactions exactement analogues à celles que E. v. Meyer et Lottermoser¹ observèrent pour les hydrosols préparés par l'autre procédé.

Le gel, qui se sépare des solutions, sous l'action des électrolytes, et dont la formation est indiquée par la coloration grise que prend le liquide, est gris blanc ; et il est probablement dans le liquide à l'état de fine division.

Lorsque, pour préparer l'hydrosol liquide, on a employé un excès de réactif réducteur, ou qu'on ne l'a pas employé au degré voulu de concentration, ou si on a chauffé la solution de nitrate d'argent, la séparation du gel s'effectue également : le liquide alors n'est plus vert, mais coloré en gris ; et, au bout de peu de temps, quelquefois même instantanément, se produit la séparation du gel. Cette séparation s'accompagne souvent du dépôt, sur les parois du vase, d'un brillant miroir métallique.

Si on opère la réduction de la solution de sel d'argent à une température de 80 à 90°, il se produit un précipité d'argent métallique. Ce précipité une fois lavé et desséché est d'une grande pureté.

1. Lottermoser et E. v. Meyer. *J. Prakt. Chem.*, 2, t. LVI, p. 241.

Le chlorhydrate d'hydroxylamine, comme on pouvait s'y attendre, se comporte d'une manière très différente vis-à-vis des solutions neutres diluées de nitrate d'argent. Si l'on a, en effet, mélangé les solutions de ces deux corps, il se forme tout d'abord un précipité de chlorure d'argent. Si on continue à chauffer, ce précipité se transforme en argent métallique.

Par contre, si on additionne, à la température ordinaire, des solutions fortement diluées et neutres de nitrate d'argent, de quelques gouttes d'une solution aqueuse étendue de chlorhydrate d'hydroxylamine, il se forme d'abord l'hydrosol liquide du chlorure d'argent. C'est une liqueur d'un blanc laiteux, qui paraît très instable, car, jusqu'à présent, on n'a pu la dialyser sans qu'elle se décompose.

Mais lorsqu'on chauffe graduellement, jusqu'à une température élevée cette solution, que Guthier appelle une *suspension*, en agitant constamment et en ajoutant au besoin du réactif réducteur, on obtient également la transformation du chlorure d'argent en argent métallique. Cependant, on ne peut arriver à isoler l'hydrosol liquide de l'argent, qui représente, dans ce cas, le produit intermédiaire. Il semble donc que la présence, dans le liquide d'une quantité relativement considérable d'électrolytes, et que les températures élevées nécessaires pour transformer le chlorure d'argent en argent métallique, peuvent empêcher la formation simple de l'hydrosol.

L'acide hypophosphorique agit sur les solutions neutres diluées de sels d'argent, d'une manière très différente de l'hydrate d'hydrazine. Il ne permet pas d'isoler un hydrosol liquide stable.

L'acide hypophosphorique se comporte, envers ces solutions de sels d'argent de la même manière que vis-à-vis des sels d'or. L'addition, à la température ordinaire, de solutions aqueuses de cet acide, à des solutions neutres ou acides de nitrate d'argent même très diluées, détermine la formation d'un précipité blanc. Ce dernier se colore peu à peu, si on l'agite; il passe tout d'abord au rouge puis au blanc et enfin au vert olive. Ces colorations se produisent plus rapidement, si on

chauffe le liquide. Le précipité se transforme bientôt en un précipité d'argent métallique, sans qu'on ait pu réussir à isoler l'hydrosol liquide de l'argent, qui représente dans ce cas le produit intermédiaire. Il se forme donc, tout d'abord dans la solution, de l'hypophosphite d'argent, qui se décompose facilement et complètement, au moment où l'argent se sépare¹.

4° *Platine*. — A. Gutbier² a tenté également de préparer la solution colloïdale de platine. On ne peut pas obtenir l'hydrosol liquide de cet élément en réduisant les solutions des sels de platine avec le chlorhydrate d'hydroxylamine et l'acide phosphorique. En effet ces deux combinaisons sont absolument incapables de donner aucune réaction avec les sels de platine.

Par contre, on prépare facilement cet hydrosol, et en quelques secondes, en employant comme réactif l'hydrate d'hydrazine. Mais comme l'ont remarqué Gutbier et Lottermoser, il est nécessaire que le réactif soit très pur et les récipients très propres.

On opère ainsi : On verse, dans un gobelet de verre une solution de 1 gramme de chlorure de platine (teneur 1/1500), à laquelle on ajoute de l'eau distillée. On ajoute alors, à la température ordinaire, quelques gouttes d'une solution très diluée d'hydrate d'hydrazine en agitant constamment. La formation de l'hydrosol a lieu presque instantanément : on la reconnaît à la coloration plus foncée que prend le liquide. On verse alors immédiatement ce liquide dans un dialyseur préparé à l'avance ou mieux, comme le conseille Lottermoser³, dans un sac en parchemin, qu'on a pris soin au préalable de laisser séjourner longtemps dans l'eau distillée. Le sel de platine dilué, purifié par ce procédé, est tout à fait limpide, quand il est vu par transparence. C'est un liquide qui, selon sa plus ou moins grande concentration, présente une

1. Gutbier. *Loc. cit.*, p. 352.

2. Gutbier. *Z. anorg. Chem.*, Bd. XXXII, Heft. 3, 23 octobre 1902.

3. Lottermoser. *Loc. cit.*

coloration qui varie du noir au brun. Ce liquide est très sensible vis-à-vis des électrolytes; il ne peut supporter d'être exposé longtemps à la chaleur. Ces hydrosols se décomposent également peu à peu, sous l'influence de la lumière; et le platine se sépare, sous forme de fine *division*.

On n'est pas arrivé jusqu'à présent à préparer l'hydrosol solide du platine.

On peut obtenir d'une manière analogue l'hydrosol d'un autre métal du genre platine : le *palladium*. Cependant les expériences, n'ont pu encore être faites d'une façon complète.

5° *Mercure*. — L'hydrosol liquide du mercure a été préparé récemment, à l'état de pureté, par Gutbier¹ et par Billitzer².

Pour l'obtenir, à l'état pur, par les méthodes précédemment décrites, on se heurte à des difficultés considérables; et les recherches, en général, n'ont pas abouti. On n'est que très rarement arrivé à isoler cet hydrosol et, en général, le produit, à peine formé, se décompose; et cette décomposition commence déjà pendant la dialyse.

Pour les expériences, on a employé le bichlorure de mercure et le nitrate mercurieux. Voici ce qu'on a observé : Le chlorhydrate d'hydroxylamine ne réduit les combinaisons mercuriques que jusqu'au stade du protochlorure de mercure, et détermine la formation du même produit, avec les sels mercurieux. Quand on emploie une dilution convenable, le protochlorure reste en suspension dans le liquide et forme ainsi l'hydrosol liquide, peu stable, du calomel; la décomposition de cet hydrosol est rapide. L'acide hypophosphorique, comme on le sait³, détermine, dans les solutions des sels d'oxyde de mercure, un précipité de protochlorure de mercure. Si l'on chauffe le mélange de ces réactifs, ce précipité se transforme directement en mercure, sans former l'hydrosol.

La présence d'eau oxygénée empêche la séparation du mer-

1. Gutbier, *Z. Anorg. Ch.*, Bd. XXXII, Heft. 3, 23 octobre 1902, p. 353.

2. Billitzer, *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, 1929.

3. Vanino et Treubert, *Ber. D. D. Ch. Ges.*, 31, p. 129.

cure. Lorsqu'on ajoute, à des solutions diluées de nitrate mercurieux, quelques gouttes d'une solution à 1 p. 100 d'acide hypophosphorique, il se forme, tout d'abord, un trouble blanc laiteux qui devient vert noir, quand on le chauffe légèrement. On ne peut dialyser l'hydrosol ainsi préparé, sans qu'il se décompose complètement, car le liquide commence à se colorer en brun, au bout de quelques secondes, et se coagule lentement.

L'hydrate d'hydrazine, lui-même, n'a pas donné, dans ce cas, les résultats qu'on pouvait espérer; cet agent de réduction commence par séparer le calomel, des solutions de sels mercuriques.

Si l'on chauffe légèrement un mélange de ce réactif et de sel mercurique, on obtient, d'une manière passagère, l'hydrosol liquide du mercure, mais cet hydrosol ne tarde pas à se décomposer en même temps que se produit une coloration grise. En général, le mercure commence à se séparer, à l'état métallique, pendant qu'on le chauffe. Mais, dans ces conditions, il est parfois souillé par la présence d'oxydule de mercure.

Si on ajoute, à chaud, à des solutions de nitrate mercurieux, une solution étendue d'hydrate d'hydrazine on n'obtient que très rarement l'hydrosol liquide du mercure : il se produit presque toujours la séparation du gel.

Après bien des insuccès, Guthier a essayé encore la méthode suivante pour obtenir le mercure colloïdal :

On fait une émulsion, dans l'eau pure, d'oxydule de mercure fraîchement précipité, ou d'oxyde de mercure. On y ajoute, en prenant soin d'agiter, quelques gouttes d'une solution diluée d'hydrate d'hydrazine. Il se produit aussitôt une dissolution complète de la suspension, qui s'accompagne d'un léger dégagement d'azote. Deux fois seulement l'auteur put observer la formation passagère de l'hydrosol du mercure. La plupart du temps, le métal se séparait à l'état d'hydrogel.

Il semble donc qu'il ne soit guère possible d'obtenir, par ce procédé, des hydrosols purs et stables du mercure. Dans la plupart des cas observés par l'auteur, les liquides étaient colorés

en brun, ce qui, on le sait, signifie que la réduction est déjà suffisamment avancée pour former un hydrogel. Et en effet, on n'a pas pu, jusqu'à présent, préparer, par ce procédé, des hydrosols stables, car tous les produits qu'on obtenait, se coagulaient rapidement. « Ce fait, dit Guthier, semble prouver que le mercure colloïdal, préparé par voie chimique, n'est probablement pas capable d'exister par lui-même, et sans la présence simultanée d'autres colloïdes ».

6° *Cuivre*. — On n'est arrivé à préparer que deux fois l'hydrosol de cet élément. Lottermoser¹, l'a obtenu mélangé à l'acide stannique, et Billitzer², à l'état de pureté. Guthier³ propose plusieurs méthodes permettant, de préparer du cuivre colloïdal. En effet, le chlorhydrate d'hydroxylamine ne réduit les solutions diluées de sels d'oxydes de cuivre que jusqu'aux degrés d'oxydation inférieurs. Au contraire, il forme, dans des solutions neutres très diluées de sulfate cuivrique, l'hydrosol de l'hydroxyde de cuivre. C'est un liquide jaune brun peu stable, s'oxydant facilement à l'air. La production fréquente du précipité prouve qu'il ne se forme pas d'hydrure de cuivre, comme on pourrait le supposer. En effet, ce précipité reste stable à la chaleur, tandis que l'hydrure de cuivre se décompose, même à 60° en ses éléments.

Par contre, les solutions diluées d'acide hypophosphorique déterminent la formation, avec les solutions diluées de sulfate de cuivre, vers 70 à 80°, de l'hydrosol liquide de cuivre. C'est un liquide qui se décompose facilement. Vu par transparence, il est limpide et coloré en bleu; vu à la lumière directe, il est brun rouge cuivre.

On n'a pu, jusqu'à présent, purifier ce produit par la dialyse; la plupart du temps, en effet, il se décompose pendant cette opération. Il y aurait un procédé meilleur pour préparer l'hydrosol du cuivre. En effet, si on chauffe, avec précaution,

1. Lottermoser. *J. Prakt. Chem.*, 2, t. LIX, p. 49.

2. Billitzer, *Loc. cit.*

3. Guthier. *Z. anorg. Chem.*, Bd. XXXII, Heft. 3, 23 octobre 1902, p. 355.

une solution ammoniacale de certains sels de cuivre, additionnée d'hydrate d'hydrazine, il se forme un hydrosol ; mais cet hydrosol laisse déposer du cuivre métallique dès qu'on cesse de chauffer.

Tous les hydrosols liquides, préparés par ce procédé, sont décolorés, lorsqu'on les agite avec du charbon animal et du sulfate de baryum.

Leurs propriétés optiques, pas plus que les autres, ne permettent de les ranger parmi les véritables solutions colloïdales. Gutbier ¹ pense que ces méthodes permettent de préparer d'autres colloïdes. On pourrait obtenir notamment des hydrosols liquides stables du bismuth et de l'arsenic, que jusqu'à présent, on n'avait pu préparer que sous forme de liquides très instables.

En 1903, M. Ferdinand Henrich ² perfectionna la technique permettant d'obtenir des solutions colloïdales par le procédé chimique. On sait que, pour préparer ces solutions par voie chimique, on réduit des solutions de sels métalliques, fortement diluées, par différents corps réducteurs organiques ou inorganiques. C. Paal ³ avait employé l'acide lysalbinique et protalbinique. Stœckl et Vanino ⁴ se servaient des révélateurs photographiques. Henrich a montré que la puissance réductrice des phénols polyatomiques augmente avec le nombre de groupes OH que contient la molécule. Cette puissance atteint son maximum quand les oxhydriles se trouvent en position *ortho* ou *para*. Le pyrogallol agit donc plus énergiquement que l'hydroquinone ou la pyrocatéchine.

M. Ferdinand Henrich est arrivé ainsi à préparer une solution d'or colloïdal. Il obtint, de plus, l'organosol de l'or, en se servant d'éther, d'acétone ou d'alcool. Les organosols préparés avec de l'alcool présentaient une superbe coloration bleue.

1. Gutbier. *Loc. cit.*, p. 356.

2. Ferdinand Henrich. Sur une méthode d'obtention des solutions colloïdales métalliques. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, t. XXXVI, p. 609 à 616.

3. C. Paal. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, .. XXXV, p. 2195 à 2244.

4. Stœckl et Vanino. *Z. Physik. Chem.*, t. XXX, p. 99.

Le même auteur¹ a fait, par un procédé analogue, des solutions colloïdales de platine, d'argent, et de mercure.

Ludwig Garbowski² a préparé les hydrosols de l'or, comme Gutbier, en réduisant une solution neutre de chlorure d'or, mais il employa comme agents de réduction les phénols. Il avait été précédé, dans cette voie, par Henrich, et, de même que ce chimiste, il avait remarqué que les propriétés réductrices des phénols dépendent de la position, et du nombre des oxyhydrides. C'est ainsi que la phloroglucine est beaucoup plus active que la pyrocatechine. La résorcine mérite d'occuper, entre ces deux corps, une place intermédiaire. Le phénol lui-même provoque, au bout de quelque temps, dans une solution neutre à 0,001 normale de chlorure d'or, une coloration rose foncé; la réaction se fait beaucoup plus difficilement avec les solutions de platine et d'argent.

Le plus actif des acides phénolcarboniques est l'acide galique. Il réagit encore mieux que le pyrogallol, vis-à-vis du platine. Il donne, de ce métal, des hydrosols colorés en vert.

D'après Garbowski, on peut également employer, pour préparer des solutions colloïdales de métaux nobles, les aldéhydes acétique, propionique et valérianique.

L'aldéhyde salicylique donne des solutions d'or, qui sont verdâtres, de platine et d'argent qui sont colorées en jaune.

Tous les métaux nobles ne possèdent pas au même degré la propriété de former les solutions colloïdales. L'or doit occuper à ce point de vue le premier rang. Vient ensuite le platine.

Les hydrosols d'argent sont beaucoup plus difficiles à obtenir.

Préparation de solutions métalliques colloïdales vraies par l'électricité. — Toutes les solutions colloïdales que nous avons examinées, sont obtenues à l'aide de réactifs chimiques, tels que le sulfate de fer, la formaldéhyde, les sels stanneux, etc.

1. *Loc. cit.*

2. Ludwig Garbowski. Emploi des phénols, acides phénoliques, aldéhydes et phénolaldéhydes, pour préparer les hydrosols de l'or, du platine et de l'argent. *Ber. D. D. Ch. Gesl.*, t. XXXVI, p. 1215 à 1220.

Or, il est difficile de se débarrasser complètement de ces réactifs : on obtient donc toujours des solutions impures.

On peut employer un autre procédé : il consiste à utiliser *l'action pulvérisante de décharges électriques qu'on fait éclater entre des électrodes placées sous l'eau* (Bredig). Déjà Hittorf avait démontré le fait suivant : les cathodes de platine, placées dans des tubes où le vide a été fait, sont pulvérisées, lors du passage des décharges électriques. De même, Faraday, en faisant éclater, dans l'air, l'arc lumineux électrique entre deux fils d'or, obtint par pulvérisation des dépôts composés d'or métallique, et brillamment colorés. Tichomirow et Lidoff¹ constatèrent que l'arc électrique désagrège les électrodes immergées dans l'eau, mais les deux savants ne décrivirent pas les pseudo-solutions métalliques. Plus tard, Haber², Brugnattelli, Poggen-dorff, de la Rive, ont démontré qu'en employant un courant de potentiel élevé, les électrodes métalliques augmentent en surface et deviennent poreux.

Haber plaça dans l'eau deux fils d'or, et fit éclater, entre ces fils, l'arc lumineux électrique. Il faut employer 30 à 40 volts et 6 à 10 ampères. Il obtint ainsi, par pulvérisation de la cathode, des solutions liquides qui contiennent de l'or. Pour mener à bien cette opération, on éprouve souvent de nombreuses difficultés. En tous les cas, l'addition d'une trace de potasse est très utile. Ces solutions d'or sont d'un rouge pourpre superbe, ou d'un bleu foncé; on peut les conserver pendant des mois entiers, sans qu'elles se décolorent. Il n'en est pas de même pour les solutions de mercure.

On peut filtrer ces liquides à travers du papier filtre, ou des bougies d'argile de Pukall. Ces solutions, lorsqu'on y ajoute des acides, des sels ou une solution de potasse caustique, laissent déposer de l'or métallique, sous forme d'une poudre bleu-noire insoluble. L'or ainsi déposé prend, si on le frotte, le brillant métallique. Ces solutions sont également précipitées

1. Tichomirow et Lidoff. *Wied. Beibl.*, t. VIII, p. 832.

2. Haber. *Zeitschrift für anorgan chemie*, t. XVI, p. 448.

par la dessiccation ou la congélation. Mais si on précipite ce liquide rouge rubis, en y ajoutant des électrolytes, il se transforme en un liquide bleu. Ces solutions se comportent donc comme les solutions d'or, que Zsigmondy avait obtenues par voie chimique.

Pendant l'électrolyse, le métal, de même que les autres colloïdes, se sépare de l'anode, sous forme de poussière noire.

Les non-électrolytes, tels que l'alcool, l'acétone, le sucre, l'urée, ne déterminent pas la précipitation de la solution. L'addition de gélatine empêche la solution de précipiter par les électrolytes ou par la réfrigération. Mais si l'on précipite la gélatine avec de l'alcool, elle entraîne l'or sous forme de laque; mais l'or, ainsi précipité avec la gélatine, peut se redissoudre dans l'eau.

Cette méthode remarquable de pulvérisation a ensuite été étudiée par G. Bredig en 1898¹. Voici le procédé qu'emploie le chimiste allemand : on place deux fils métalliques dans l'eau pure; les fils peuvent être en zinc, plomb, platine, or, etc. On fait passer sous l'eau, un arc électrique; ces fils métalliques se pulvérisent alors, pour former dans l'eau une *suspension* extraordinairement fine. On obtient ainsi des liquides foncés, contenant de gros morceaux de métal. Puis on filtre les solutions, et on peut constater, si on a employé des métaux nobles, que ces dernières passent, avec toute leur coloration, à travers le filtre. « En particulier, dit Bredig, la solution de platine peut être conservée pendant plusieurs semaines, sans que la coloration devienne le moins du monde plus claire. »

Technique. — Bredig² conseille, pour préparer les solutions métalliques, la méthode suivante : on prend 100 à 150 centi-

1. G. Bredig. Quelques applications de l'arc lumineux électrique. *Zeitschrift. f. Electrochimie*, t. IV, p. 514 à 515. Leipzig. Hauptvers der Electrochem. Gesell., 14 avril 1898.

Id. Production de solutions métalliques colloïdales par pulvérisation électrique. *Zeitschrift. f. angewandte Chemie*, 11 octobre 1898, d'après les comptes rendus de la société de chimie allemande.

2. *Loc. cit.*

mètres cubes d'eau distillée très pure, et ne contenant pas d'acide carbonique. Un peu au-dessous de la surface de l'eau, sont placés deux fils de métal (platine par exemple) de 1 millimètre de diamètre. On fait passer, entre les extrémités de ces fils, un arc voltaïque; on se sert d'un courant de 40 volts et on prend comme intensité 8 à 12 ampères. Il faut avoir soin de refroidir l'eau avec de la glace, à cause de l'extrême chaleur que développe le passage du courant. Bientôt, on voit se former autour des fils une solution opaque. On laisse déposer, on filtre plusieurs fois, et on obtient ainsi un liquide brun assez transparent: c'est une solution colloïdale de platine.

Pour préparer une solution colloïdale, il faut environ vingt minutes à une demi-heure.

On peut obtenir par la même méthode des solutions colloïdales d'autres métaux, argent, or, platine, iridium, etc.

Ces solutions sont très stables.

Titrage. — L'évaporation de la solution permet d'obtenir le dépôt du métal; on peut ainsi *titrer* la solution. Pour le platine, les solutions les plus concentrées qu'ait préparées Bredig, contenaient 1 gramme molécule de platine, pour 1 300 litres d'eau; c'est-à-dire, en poids, 195 grammes de platine, pour 1 300 litres d'eau.

Les liquides, obtenus par la méthode de Bredig, sont absolument homogènes. L'examen microscopique des solutions filtrées ne permet d'apercevoir aucune particule solide.

Si l'opération a été bien conduite, les solutions filtrées ne doivent pas laisser de particules grossières sur le filtre¹.

« M. Ehrenhaft a préparé une solution de *nickel* colloïdal, en faisant jaillir l'arc obtenu avec un courant de 20 à 25 ampères, entre deux électrodes constituées par des fils de nickel de 1 à 2 millimètres de diamètre, jusqu'à l'obtention d'une solution brun marron.

« La solution de *cobalt* colloïdal a été obtenue avec un cou-

1. La question se trouve en partie exposée dans le Formulaire des nouveaux remèdes par M. G. Bardet, Doin, 1904.

rant de 12 à 15 ampères et des fils de deux millimètres de diamètre.

« Les fils de *cuivre* de 1 millimètre donnent, sous l'influence d'un arc électrique vert clair que l'on obtient au moyen d'un courant de 12 à 15 ampères, une liqueur olive d'une belle nuance.

« L'*aluminium*, dans ces conditions, a besoin d'un courant de 30 ampères; la liqueur obtenue est d'un blanc laiteux.

« Le *fer* donne, avec un courant de 6 à 7 ampères, un liquide jaune rouge.

« Des fils assez gros de *bismuth* donnent des solutions gris foncé, avec un courant de 1 ampère.

« Ajoutons que, tandis que les solutions de cuivre, nickel et cobalt, se conservent pendant quelques semaines, celles d'aluminium, de fer, de bismuth, sont altérées au bout de quelques jours, et donnent lieu à la séparation du métal.

« Les essais de préparation ont été effectués avec une eau dont la conductibilité spécifique était de 1 à 2,7¹ ».

Le mercure se pulvérise également dans l'eau, sous l'action de l'arc électrique. On prépare ainsi un liquide gris. Le métal, pulvérisé dans du pétrole, forme un onguent gris.

Le liquide mercuriel, ainsi préparé, n'a cependant pas la fine structure de la solution mercurielle colloïdale, que Lottermoser a récemment faite, par voie chimique. En effet, tandis que les solutions, obtenues par pulvérisation d'électrodes, en or, platine, argent, sont très stables, la solution de mercure, au contraire, se décolore au bout de quelques heures, et laisse déposer son métal à l'état de limon².

Le *plomb*, le *zinc*, se pulvérisent également dans l'eau; on a ainsi une poudre fine, qui s'oxyde avec facilité. Tichomoroff et Lidoff avaient déjà signalé ce fait. Bredig a également préparé le zinc colloïdal, mais les solutions de ce métal sont très instables.

1. Ce passage est emprunté à M. G. Bardet. *Loc. cit.*, p. 97 à 99.

2. Il ne faut pas confondre les solutions, ainsi obtenues, avec le mercure colloïde ou hygrol, qu'on prépare en versant, dans une solution diluée d'azotate mercurieux, une solution diluée d'azotate stanneux.

Le *thallium* produit, sous l'eau, dans l'arc lumineux électrique une solution d'hydroxyde de thallium.

La solution de *platine* a une couleur brun fauve; elle donne lieu, en présence d'eau oxygénée, à un dégagement d'oxygène. Elle partage cette propriété avec la mousse de platine. Par contre, la solution d'*argent* n'exerce aucune action sur l'eau oxygénée. La solution d'argent ne présente pas la réaction de l'alcalinité avec le tournesol.

Ces solutions d'argent et de platine sont limpides après filtration; elles présentent une couleur brun foncé ou brun verdâtre. Lorsque la solution d'argent est très diluée, elle présente une couleur qui rappelle celle du vin du Rhin¹ et ressemble, dit Bredig², au liquide que E. v. Meyer et Lottermoser ont préparé par voie chimique.

G. Bredig³ a également préparé du *cadmium* colloïdal par la méthode que nous venons de décrire. Le savant chimiste obtint une solution brun foncé de cadmium colloïdal. Cette solution s'oxyde en quelques heures, si on la laisse exposée à l'air; elle s'oxyde plus rapidement encore, si on l'agite à l'air. A l'abri de l'oxygène atmosphérique, elle se conserve plus longtemps.

Le savant allemand pense que la pulvérisation du métal est due, non seulement à l'action de la chaleur, mais au fait que les vapeurs métalliques, produites par le passage de l'arc lumineux électrique, se condensent aussitôt, sous forme de brouillard, dans l'eau froide environnante.

Bredig compare ce fait à celui qui se passe pour la vapeur d'aniline et la vapeur d'eau. Lorsque ces vapeurs sont mélangées, la coagulation immédiate des vapeurs d'aniline, les empêche de se confondre avec la vapeur d'eau.

« Ce procédé de pulvérisation électrique permet donc de

1. C'est avec l'argent qu'on colore les verres en jaune. Förster. *Zeitsch. f. Electroch.*, t. IV, p. 547. Zsigmondy. *Dinglers Jour.*, 1897.

2. Bredig. Production de solutions métalliques colloïdales par pulvérisation électrique. *Zeitsch. für angewandte Chem.*, 11 octobre 1898, p. 953

3. Bredig. Cadmium colloïdal. *Zeitschr. physikal. Chem.*, t. XXXI, p. 127 à 128. Leipzig.

préparer, avec un fil de platine, et sans aucun agent de réduction chimique, un platine très finement divisé, et possédant une activité catalytique ».

Pour le mécanisme de la formation de ces solutions, il faut tenir compte également des intéressants phénomènes qu'étudièrent Lénard et Wolf¹. D'après ces auteurs, certains métaux, ainsi que d'autres substances, du reste, possèdent la propriété de se pulvériser d'une manière extraordinairement fine, dans la lumière ultra-violette de l'arc électrique.

Travaux de Billitzer. — M. J. Billitzer² a étudié les solutions colloïdales et indiqué pour les préparer, un procédé un peu différent de celui de Bredig. Billitzer emploie également l'électricité³. Les expériences de ce savant ont surtout porté sur le mercure, mais le procédé qu'il indique peut également servir pour d'autres métaux. Billitzer prend une solution très diluée d'azotate de mercure, et la soumet à l'électrolyse. Il emploie 220 volts. Il obtient ainsi une solution colloïdale de mercure.

Propriétés des solutions métalliques colloïdales. Parallèle avec les diastases. — Les solutions métalliques sont toujours colorées. Elles absorbent presque complètement la lumière, même lorsqu'elles ne contiennent qu'une quantité minime de métal. On sait, en effet, que le pouvoir, que possèdent les métaux d'absorber la lumière, est très grand.

L'addition d'électrolytes à ces solutions détermine, d'après Bredig⁴, la précipitation du métal.

1. Lénard et Wolff. *Wied. Ann.*, t. XXXVII, p. 443.

2. Billitzer. Solutions métalliques colloïdales. *Ber. D. D. Chem. Gesell.*, t. XXXV, p. 1929.

Id. Métaux colloïdaux. *Verhandlung der Versuch. Deutscher Naturforscher und Aertzen*, 1901, p. 19 à 21.

3. J. Billitzer. Elektrische Herstellung von Quecksilber und einigen neuen kolloïdalen Metallen. Préparation, par voie électrique, du mercure et de quelques autres métaux colloïdaux nouveaux. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 1929 à 1935, 1902.

4. Bredig. Préparation de solutions métalliques colloïdales par la pulvérisation électrique. *Zeitschr. f. angewandte Chem.*, 11 octobre 1898.

L'œuvre de Bredig et de ses élèves se trouve résumée dans *Hopkins hospital Bull.*, n° 114, septembre 1900.

Les métaux dissous dans l'eau sont probablement à l'état colloïdal. Les solutions ne contiennent que des quantités infinitésimales de métal, quelques centièmes ou millièmes de milligrammes.

NATURE DES SOLUTIONS MÉTALLIQUES. — Les solutions métalliques, préparées par la méthode de Bredig, sont-elles de véritables solutions ou des pseudosolutions ? Il semble plutôt qu'on ait affaire à ce que certains auteurs désignent sous le nom de *suspensions*, c'est-à-dire que le métal n'est pas dissous dans l'eau, mais qu'il s'y trouve à un état de division telle, que le microscope n'y peut découvrir la moindre particule solide, et que le liquide apparaît avec une parfaite limpidité. Ce fait pourrait laisser supposer qu'il s'agit d'une véritable solution. En réalité, il n'en est rien : en effet, les solutions véritables ont un point de congélation inférieur à celui du dissolvant, pour une moindre tension de vapeur, et un point d'ébullition plus élevé que le dissolvant.

Au contraire, si nous envisageons nos « solutions » métalliques nous voyons que :

1° Leur tension de vapeur est la même que celle de la vapeur d'eau ordinaire ;

2° Leur point de congélation est celui de l'eau.

On donne à ces solutions le nom de *pseudosolutions* ou *solutions colloïdales*. Remarquons qu'il ne s'agit pas d'une classe nouvelle de solutions. On connaît, en effet, depuis longtemps, en chimie organique, des corps colloïdes (amidon, albumine, etc.).

Cependant Carey-Lea¹ pense que les solutions d'argent colloïdal ne peuvent être des suspensions. L'expérience de Tyndall montre, en effet, qu'elles ne polarisent pas la lumière ; Barus² considère, avec raison, l'idée de Carey-Lea comme inacceptable, parce que les particules suspendues sont trop

1. Carey-Lea, *Chem. Centr. Bl.*, 1894, t. II, p. 837.

2. Barus, Remarque sur l'argent colloïdal. *Americ. Sillim. J. of science*, 3^e série, t. XLVIII, p. 451 à 454. Washington.

petites, même comparées à la longueur des ondes lumineuses.

Barus estime qu'on peut arriver à apprécier la dimension des particules suspendues dans les solutions colloïdales. Il suffirait de comprimer une suspension à travers des membranes poreuses, et de déterminer la dimension des pores, que les substances en suspension sont encore capables de traverser. On peut arriver à calculer les dimensions des pores d'une membrane, en l'imbibant d'eau, et en comprimant de l'air à travers cette membrane. Avec la constante de capillarité de l'eau et la pression, on peut calculer le rayon par la formule $R = 2T \cos \alpha / 10^6 x$ (x = pression, T = tension de la surface de l'eau).

Il en résulte que 10^9 molécules peuvent être contenues dans un agrégat, qui passe encore à travers un filtre de porcelaine.

MM. Barus et A. Schneider¹ ont cherché à démontrer qu'il n'existe pas d'argent allotropique, mais que l'argent colloïdal n'est composé que de particules d'argent normal, extraordinairement divisées. En effet, le pouvoir conducteur est indépendant de la teneur de la solution en argent². Ces auteurs s'appuient de plus, pour justifier leur opinion, sur les propriétés optiques, la polarisation optique, les propriétés thermiques, les phénomènes de diffusion et de congélation de ces liquides.

Barus et Schneider³, Oberbeck⁴ ont obtenu des résultats analogues. Ce dernier est arrivé également à cette conclusion, que l'argent colloïdal n'est qu'une suspension de très fines particules de métal. Barus et Schneider ont constaté, par

1. Barus et Schneider. Nature des solutions des substances colloïdales, en particulier d'argent. *Z. f. phys. Ch.*, t. VIII, p. 278 à 298.

2. Les auteurs ont expérimenté avec l'argent de Carey Lea, qu'ils considèrent comme de l'argent colloïdal véritable et moins impur : « Comme il était impossible, disent-ils, d'obtenir une solution qui ne contiât pas d'impuretés conductrices de l'électricité, nous avons dû expérimenter, pour mesurer le pouvoir conducteur, avec des solutions contenant une plus ou moins grande quantité d'impuretés. »

3. Barus et Schneider. Ueber das Verhalten. Kolloïdalen Silbers gegen den elektrischen Strom. *Wiedemann. Ann. der. Physik. u. Chemie*, t. XLVIII, p. 327 à 337. Washington.

4. Oberbeck. *Chem. Centr. Bl.*, 1890, p. 152 et 1065.

leurs expériences, que l'argent colloïdal, même à l'état solide, est incapable de conduire le courant électrique. D'après M. Lobry de Bruyn¹, il n'y aurait pas de limite tranchée entre les solutions colloïdales et les véritables solutions. Cet auteur a employé deux procédés, optique et cryoscopique, pour établir que le diamètre des particules colloïdales est au moins de 5 à 10 $\mu\mu$.

Les propriétés des solutions colloïdales ont également été étudiées par Linebarger², Billitzer³, W.-J.-A. Bliss⁴, Frédéric Böck⁵, F.-G. Donnan⁶, Krafft⁷, A. Liversidge⁸, Jean Perrin⁹, Alfred Lottermoser¹⁰, B. Moore et W. Parker¹¹, Mac Intosh¹²,

1. Lobry de Bruyn. Quelques remarques sur la grosseur des particules dans les pseudo solutions ou solutions colloïdales. *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas*, t. XIX, p. 251 à 258, 1900.

2. Linebarger. Nature des solutions colloïdales. *Sillim. Americ. Jour. of Science*, 3^e série, t. XLIII, p. 218 à 223.

Id. Sur la rapidité de coagulation des solutions colloïdales. *Americ. Chem. Soc. Journal*, t. XX, p. 375 à 380.

3. Billitzer. Métaux colloïdaux. *Verhandlung der. Versuch. Deutscher Naturforscher und Aertzen*, 1902, p. 19 à 21.

Id. Solutions métalliques colloïdales. *Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 1925.

Id. Une théorie des colloïdes et des suspensions. *Z. Physick Ch.*, t. XLV, p. 307 à 330, 13 octobre 1903.

4. W.-J.-A. Bliss. Formation et précipitation des suspensions. *Physical Review*, t. II, n^o 11.

5. Friedrich Böck. Sur les métaux colloïdaux et quelques autres colloïdes inorganiques. *Oesterreich. Chemk. Zg*, t. VI, p. 49 à 54, 1903.

6. F.-G. Donnan. Théorie de solutions colloïdales, *Philosophical magazine*, (6), vol. I, p. 647 à 652.

Id. Recherches d'une théorie de la dissolution colloïdale. *Z. Physik. Chem.*, t. XXXVII, p. 735 à 743.

7. Krafft. Sur une théorie des solutions colloïdales. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, t. XXIX, p. 1334 et 1344.

8. A. Liversidge. Précipitation de l'or, de ses solutions colloïdales, par les végétations des champignons. *Chemic. News*, t. LXI, p. 231.

9. Jean Perrin. Electrification de contact et théorie des solutions colloïdales. *Ac. Sc.*, t. CXXXVII, p. 564.

10. Alfred Lottermoser. *Anschauungen über die Natur der Kolloide*. In : *über. anorganische Kolloide Stuttgart*, 1901, p. 67 à 78.

11. B. Moore et W. Parker. The osmotic properties of colloïdal solutions. *Americ. Journ. of Physiology*, t. VII, p. 261, 1902.

12. Mac Intosh. Sur les ferments inorganiques. *The Journal of Physical Chemistry*, t. VI, p. 15 à 44.

Arthur Müller ¹, Pauli ², G. Wyruboff ³, Stoeckl et Vanino ⁴. En Amérique, la question des ferments inorganiques a été traitée avec une grande clarté par Stokes ⁵.

M. Jacques Duclaux ⁶ considère aussi les solutions colloïdales comme des « suspensions ».

« Les solutions colloïdales, dit-il, ne sont pas homogènes : leur structure est analogue à celle d'une *suspension* de poussière insoluble extrêmement fine ; avec cette différence, que les grains de la solution colloïdale ne sont pas, probablement à cause de leur grande ténuité, indépendants les uns des autres, mais forment un assemblage solide, mélangé au liquide, et très fragile ».

UN RÉACTIF DES SOLUTIONS COLLOÏDALES. — L. Vanino ⁷ indique un procédé pour reconnaître les solutions colloïdales. Il suffit d'agiter une solution colloïdale avec du sulfate de baryum, ce sel précipite le colloïde ; on aurait là, un procédé très simple pour distinguer une solution vraie, de pseudosolutions ou solutions colloïdales.

Ces solutions colloïdales possèdent toutes les propriétés des ferments solubles. — « Comparer les actions catalytiques à

1. Arthur Müller. Sur la classification des colloïdes. (Vienne), *Z. anorg. Ch.*, t. XXXVI, p. 340 à 345. *Z. Angew. Ch.*, 27 octobre 1903, Heft. 43, p. 1039.

Id. Sur la théorie des colloïdes. (Leipzig, Vienne). (Livre de 54 pages) et *Z. anorg. Ch.*, Bd. XXXVI, 23 juillet 1903.

2. Pauli. Untersuchungen über die physikalischen Zustandsänderungen der Kolloide. *Hofm., Beitr. Z. Chem. Physiol.*, II, 225 à 246.

3. G. Wyruboff. Quelques remarques sur les colloïdes. *Bull. Soc. Ch., Paris*, 3^e série, t. XXV, 1901, p. 1016 à 1022.

4. Stoeckl et Vanino. Sur la nature des solutions métalliques appelées colloïdales. *Z. Physik. Chem.*, t. XXX, p. 98 à 212.

Id. Etude des solutions métalliques colloïdales. Réponse aux idées de Zsigmondy. *Z. f. Physik. Chem.*, t. XXXIV, p. 378 et 379.

5. Stokes. The revival of organic chemistry. *Science n. s.*, vol. XII, n° 302, 1900.

6. Jacques Duclaux. Thèse fac. Sc. Paris, 1904. Recherches sur les substances colloïdales, p. 100.

7. Ueber Baryumsulfat als Reagens auf kolloidale Metallösungen. Le sulfate de baryum comme réactif des solutions métalliques colloïdales. *Ber. D. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 662 et 663.

l'action des diastases, n'est pas chose nouvelle, dit M. Mouton¹. Dans une action catalytique, le corps qui intervient est en masse extrêmement petite, par rapport à celle du corps qu'il transforme, et on le retrouve inaltéré à la fin de la réaction. » On attribue également aux diastases ces deux propriétés.

Les solutions colloïdales possèdent un grand nombre de propriétés communes avec les ferments solubles ; ces faits si intéressants ont été étudiés, en particulier, par G. Bredig². Ces découvertes justifient les prévisions de Hübner et Ostwald et de C. Ludwig. Ce dernier notamment a écrit. « On arrivera un jour à ce fait, que la chimie physiologique deviendra une branche de la chimie catalytique. » Les travaux sur les ferments, les enzymes et les toxines, et la sérothérapie moderne lui ont entièrement donné raison³.

Déjà, en 1836, Berzélius⁴ avait signalé l'analogie qui existe entre l'action de contact du platine, dans la décomposition de l'eau oxygénée, et l'action des ferments solubles.

Les idées de Berzélius ont été confirmées dans ces dix dernières années. On connaît, en effet, toute une série de réactions qui peuvent être catalysées, aussi bien par les ferments organiques figurés et solubles, que par l'action de contact de métaux, d'oxydes, et d'autres corps spécifiques. C'est ainsi que :

1° L'oxydation de l'alcool en acide acétique, par l'oxygène de l'air, se fait, on le sait, aussi bien par le ferment organisé *Mycoderma aceti* Pasteur, que par du platine finement divisé.

2° L'action catalytique, bien connue, qu'exercent le platine métallique et autres substances de contact, sur le gaz oxhy-

1. Mouton. Les diastases inorganiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 8, 1900, t. XIV, p. 571.

2. G. Bredig. Actions diastasiques du platine colloïdal et d'autres métaux. *Labor. chim. phys., Leipz. Ac. Sc.*, t. CXXXII, 25 février 1901, p. 490 et 492.

3. Bredig. Ueber anorganische Fermente. *Z. Physik. Ch.*, t. XXXI, 1899, ch. II. Analogie der Fermentwirkungen mit der Contactwirkungen, besonders 25 août des Platins, p. 260.

4. *Berzelius Jahresber.*, t. XIII, p. 237, 1836. *Lehrbuch der Chemie.* 3 Aufl., t. VI, p. 22.

drique (Döbereiner) doit, d'après Saussure ¹, se produire avec des matières en putréfaction et contenant du ferment.

3° Les recherches de Deville et de Debray ², ainsi que celles de Hoppe Seyler ³, ont démontré que la transformation du formiate en carbonate de calcium, acide carbonique et hydrogène, ne se produit pas seulement sous l'action des bactéries, mais aussi sous l'influence de l'iridium, du rhodium, finement divisés.

4° Schönbein ⁴ a montré que la réaction de décoloration, qui s'effectue entre l'eau oxygénée et l'acide indigosulfurique, sous l'influence de sulfate de fer ou de l'éponge de platine, se fait également sous l'influence des globules rouges du sang.

5° D'après O. Sulc ⁵, les solutions diluées d'acide oxalique sont décomposées, aussi bien en présence de métaux spongieux ou de métaux pulvérulents, tels que le palladium, le platine ou l'argent, qu'en présence de schyzomycètes (d'après Jorissen) ⁶.

6° Les expériences de MM. Rayman et Sulc ⁷ permettent d'établir que la production de phénomènes de fermentation ou d'oxydation, peut être le fait, non seulement de corps de contact inorganiques, mais encore de métaux finement divisés.

Ces mêmes métaux sont capables de développer des phénomènes diastasiques, tels que l'inversion hydrolitique du sucre de canne. Cette propriété que possèdent le platine, le palladium, l'iridium, l'osmium, le rhodium et l'argent rappelle l'action de l'invertase et celle des II ions.

7° D'après Schönbein ⁸, tous les ferments organiques, les glo-

1. Saussure. Cité d'après Liebig. *Lieb. Ann.*, t. CLIII, p. 142.

2. Deville et Debray. *Ac. Sc.*, t. LXXVIII, p. 1782, 1874.

3. Hoppe Seyler. *Z. f. Physiol. Chem.*, t. V, p. 395, t. XI, p. 566. *Pflügers Arch.*, t. XII, p. 1.

4. Schönbein. *Journal f. Prakt. Chem.*, t. V, p. 395 ; t. XI, p. 566. *Pflügers Arch.*, t. XII, p. 1.

5. Sulc. *Z. Physik. Chem.*, t. XXVIII, p. 719.

6. Jorissen. *Chem. Centralblatt.*, 1898, II, 1884. *Maandblad natuurw.*, t. XXII, p. 100.

7. Rayman et O. Sulc. *Zeitschr. Physik Ch.*, t. II, p. 81, t. XXVIII, p. 719.

8. Schönbein. *Journal f. Prakt. Chemie*, t. LXXXIX, p. 32 et 325.

bules rouges de sang, la vaccine, les lymphes de la variole, le pus et les enzymes, agissent de la même manière que la mousse de platine, l'or finement divisé, l'argent et autres métaux, c'est-à-dire qu'en présence d'eau oxygénée, ces corps bleuissent la teinture de gaïac.

Le platine, l'or, l'argent, l'iridium, le bioxyde de manganèse, l'oxyde de plomb, peuvent, aussi bien que la fibrine du sang¹, décomposer, d'une manière catalytique, l'eau oxygénée, en eau et en oxygène. Schönbein a démontré que cette action sur l'eau oxygénée appartient au gluten, à la diastase, à l'amygdaline et à la myrosine, aux ferments, et aux extraits aqueux de centaines de plantes diverses, telles que les champignons, les grains d'orge, d'avoine, de millet, de pavot, les racines de *Leontodon taraxacum*, de *Lactuca sativa*, la pelure de pommes de terre. Büchner a fait la même constatation pour le suc pressé de levure. Jacobson² a étudié cette propriété pour l'émulsine, l'extrait pancréatique, la diastase, la pepsine, la ptyaline et la myrosine.

De plus M. Ruppel-Marburg a récemment établi, dans une communication faite à l'Institut de Leipzig, que certaines toxines exercent sur l'eau oxygénée une action catalytique puissante.

C'est un fait très curieux, dit Bredig³, que toutes les substances appelées ferments, ou substances catalytiques, sont capables de décomposer l'eau oxygénée, comme le fait le platine ; cette similitude d'action nous permet de croire que leur activité est due à la même cause.

Schönbein montra ensuite que, soumis à l'action de la chaleur, les ferments, tels que la myrosine, l'émulsine, la levure, la diastase, perdent, non seulement leur action spécifique sur l'amygdaline, l'amidon et le sucre, mais encore leur propriété de décomposer catalytiquement l'eau oxygénée. Jacobson a

1. Thénard. Mémoire de l'Académie des Sciences, t. III, p. 385, 1818.

2. Jacobson. Recherches sur les ferments solubles. *Z. Physiol. Chem.*, t. XVI, p. 340 à 369.

3. D'après Bredig. Ueber anorganische Fermente ueber Platinkatalyse und die chemische Dynamik des Wasserstoffsuperoxyd. *Zeitschr. Physik. Bh.*, p. 258, 1899.

démontré que la réciproque n'est pas vraie, étant donné que l'action spécifique des ferments sur l'amygdaline ou l'amidon, ne disparaît pas en même temps que leur action catalytique sur l'eau oxygénée. C'est un fait remarquable, d'après Schönbein, que de pareilles substances perdent si vite et d'une manière si complète, à la température de l'ébullition, leur action catalytique sur l'eau oxygénée.

MM. Bredig et Müller von Berneck ont constaté la production d'un phénomène assez analogue avec le platine.

Schönbein¹ et après lui, Jacobson² ont démontré que la puissance catalytique de ces substances et du sang sur l'eau oxygénée disparaît en présence d'une quantité, même très minime, d'acide prussique. D'après MM. Müller v. Berneck et Bredig³, les ferments *peuvent se guérir de cet empoisonnement et récupérer leur puissance catalytique.*

L'étude des actions catalytiques a été reprise dans ces dernières années par Ostwald. Cet auteur, montra, après ses prédécesseurs, qu'un grand nombre de diastases (diastases du pancréas, émulsine, invertine, myrosine, abrine, ricine), d'extraits d'organes végétaux ou animaux, que certaines toxines, notamment, d'après Ruppel, la toxine diphtéritique comme nous venons de le voir, que le sang, accélèrent la décomposition de l'eau oxygénée. Leur action serait, dit-il, tout à fait comparable à celle de la mousse de platine.

L'action qu'exercent les corps, sur l'eau oxygénée, peut disparaître par élévation de la température, ou par addition de certaines substances, sans que l'action spécifique de ces diastases soit détruite. On pourrait donc admettre, avec Bredig, que la catalyse de l'eau oxygénée est due à une diastase spéciale mêlée aux diastases spécifiques précédentes.

1. Schönbein. *Journ. f. pr. Chem.*, t. CV, p. 202 à 204, Jahresber, 1867, 807.

2. Jacobson. *Zeitschr. Physiolog. Chem.*, t. XVI, p. 366, d'après G. Bredig et Müller von Bruneck.

3. G. Bredig et Müller v. Berneck. *Zeitsch. fur. Physikal. Chemie*, 1899, Ueber anorgan. ferment. Ueber Platinkatalyse und chem. Dynamik des Wasserstoffsuperoxyd.

L'étude de l'action des catalyseurs inorganiques a été faite par un grand nombre d'auteurs (Guldberg et Waage, van t'Hoff¹, Ostwald², Arrhénius, etc.). Tamman, Medwedew, O. Sullivan, etc., ont cherché, dans leurs remarquables expériences, à soumettre l'action des diastases inorganiques aux mêmes lois que celles des diastases organiques. Mais dans tous ces travaux, comme le fait remarquer M. G. Bredig, il apparaît une *différence fondamentale* entre l'action des diastases et celle des catalyseurs inorganiques. « Ces derniers, dit le savant allemand, exercent leurs actions en milieu *homogène* (par exemple dans l'action des acides sur la saccharose), tandis que les diastases organiques sont toutes colloïdes » ; or, les recherches de Linder, Picton, van Bemmelen, Barus, Bredig montrent que ces solutions colloïdales sont des suspensions de particules extrêmement tenues, dont la grandeur est inférieure à la longueur d'ondes lumineuses ; ce sont donc des milieux *hétérogènes*. On peut donc dire, avec Bredig³, que les acides sont des catalyseurs *homogènes* et les diastases organiques des catalyseurs *hétérogènes*.

ANALOGIE DES SOLUTIONS MÉTALLIQUES COLLOÏDALES ET DES DIASTASES. — Mais les solutions de métaux telles que les prépare G. Bredig, en faisant éclater l'arc voltaïque entre deux fils de platine (solutions qui sont d'un brun noir, traversent les filtres et polarisent la lumière), possèdent des actions *catalytiques intenses, absolument comparables à celles des diastases*. Ces faits ont été étudiés par MM. Bredig, Müller von Berneck, K. Ikeda, K. Ernst, Reinders.

1^o Le premier fait, selon Bredig, est la quantité extrêmement faible de platine (ou autre métal), qui suffit pour produire la catalyse de grandes quantités de substances. M. K. Ernst a

1. Van t'Hoff. Etudes de dynamique chimique, 1884.

2. Ostwald. *J. für. Praktische Chemie*, t. XXVII, p. 1 ; t. XXVIII, p. 449 ; t. XXX, p. 93. Lechl. 2^e Aufl., II (1), 515.

3. G. Bredig. Ueber die Fermentativen Eigenschaften des Platins und anderer Metallen. Sur les propriétés fermentatives du platine et d'autres métaux. *Zeitsch. f. Physikal. Chem.*, II, p. 7 à 11, 1900.

montré que 25^{cm}³,5 de la solution de platine préparée par Bredig, et contenant 0^{mgr},17 de platine, amènent en deux semaines, la combinaison de plusieurs litres du mélange oxhydrique et qu'après cette action, l'activité de la solution est plutôt accrue¹. Une trace d'acide cyanhydrique, d'iode, d'acide sulfhydrique, diminue considérablement cette activité. Faraday avait déjà signalé l'action inhibitrice qu'exerce l'hydrogène sulfuré sur la catalyse, par le platine métallique. De même, M. Müller von Berneck reconnut qu'une solution colloïdale de platine, contenant 1 gramme de platine dans 300 millions de grammes d'eau, accélère, d'une manière sensible, la décomposition de l'eau oxygénée². D'après Bredig et Reinders, l'or colloïdal exerce, en milieu alcalin, une action presque aussi intense que le platine.

Ces auteurs³ ont montré que l'action, qu'exerce la solution colloïdale d'or sur l'eau oxygénée, est encore très sensible, lorsque la solution ne contient plus que 0^{mgr},3 d'or par litre. La réaction est activée par une faible quantité d'alcali. Elle est ralentie par une quantité plus considérable.

Un grand nombre de *poisons* ralentissent, ou arrêtent la réaction. C'est ainsi qu'une dose, correspondant à 1/10 000 000 de molécule d'hydrosulfite, ou à 1/50 000 000 de molécule d'acide cyanhydrique, arrête l'action catalytique de l'or colloïdal.

On se rend compte de la grande activité des solutions de Bredig, en se rappelant que ces liquides contiennent au maximum 1 atome-gramme de métal pour 1300 litres, et qu'ils exercent avec énergie, toutes les actions connues de la mousse de platine; c'est ainsi qu'ils colorent en bleu la teinture de gaïac mêlée d'eau oxygénée, décomposent les hypochlorites

1. K. Ernst. Catalyse du mélange oxhydrique par le platine colloïdal. *Z. Physik. Chem.*, t. XXXVII, p. 448 à 484.

2. Le volume d'oxygène dégagé d'une solution titrée d'eau oxygénée permet de mesurer approximativement l'activité du ferment.

3. G. Bredig et W. Reinders. Anorganische fermente. III. Die Goldkatalyse des Wasserstoffsuperoxyd. Sur les ferments inorganiques, III. La catalyse par l'or de l'eau oxygénée. *Zeitschr. Physikal. Chem.*, t. XXXVII, p. 323 à 341. 1901.

en chlorures et oxygène, recombinent, à la température ordinaire, le mélange oxhydrique¹. Dans une expérience il y eut combinaison de 1^{cmc},8, par minute, pour 2^{cmc},5 de solution contenant 0^{mmg},17 de platine; cette vitesse de réaction s'est maintenue pendant dix-sept jours².

LOI DE L'ACTION DE SOLUTIONS COLLOÏDALES MÉTALLIQUES SUR L'EAU OXYGÉNÉE. — Les faits les plus importants sur ce sujet ont été exposés dans un article de M. Mouton³. Nous le reproduisons en partie.

« Les solutions métalliques pures; ou diluées dans l'eau, exercent sur l'eau oxygénée une action, dont les lois sont simples lorsqu'on ne met en présence que les corps réagissant et l'eau. Une quantité très petite d'un électrolyte pouvant modifier beaucoup cette action, il importe que l'eau qui sert, tant à la préparation qu'à la dilution du platine, soit particulièrement pure⁴. L'eau oxygénée (diluée d'eau) doit être de même purifiée avec soin, partie chimiquement, partie par distillation dans le vide.

« En opérant avec ces corps d'une grande pureté, la réaction du milieu étant neutre ou très faiblement acide, et la solution du platine ayant été préparée depuis quelque temps, de manière que le métal colloïdal ait pu s'y répandre d'une manière homogène, la vitesse de la réaction peut être représentée par

1. Ludwig Mond William Ramsay et John Schields Okklusion von O und H durch Platinschwartz. *Z. Physical Chem.*, t. XIX, p. 25 à 62; t. XXV, p. 657 à 685. *Z. anorg. Ch.*, t. X, p. 178 à 180. *Proc. Roy. Soc.*, t. LVIII, p. 242. *Chemie news.*, t. LXXII, p. 5.

Id. Okklusion von O et H durch Palladium. *London R. Sc. Proc.*, t. LXII, p. 290 à 293. *Z. anorg. Ch.*, t. XVI, p. 325. *Z. Physical Ch.*, t. XXVI, p. 109 à 112.

2. D'après Mouton. Diastases inorganiques. *Annales Institut Pasteur*, t. XIV, n° 8, 25 août 1900, p. 572.

3. Mouton. Les diastases inorganiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIV, 25 août 1900, p. 570.

4. Le meilleur contrôle de la pureté de cette eau est la mesure de la conductibilité électrique : cette quantité fort petite quand l'eau est pure, augmente considérablement par l'addition d'une trace d'électrolyte. On peut se procurer le plus facilement une telle eau par des cristallisations partielles répétées d'eau distillée, en rejetant chaque fois la partie liquide (D'après Mouton).

la formule $\frac{dx}{dt} = K (ax)$, a étant la concentration de H^2O^2 au début de l'expérience, X la quantité de ce corps qui a été détruit au temps T (par unité de volume), et K une constante qui dépend de la solution de platine et de la température. Cette formule exprime la vitesse des réactions dites monomoléculaires, dans lesquelles une seule molécule entre en jeu.

« Il est donc correct d'écrire en pareil cas, selon les lois de la cinétique chimique, $H^2O^2 = H^2O + O$ et non la formule doublée de $2H^2O^2 = 2H^2O + O^2$. Seulement, on doit admettre qu'à la suite de cette première réaction et, avec une vitesse beaucoup plus grande, s'en produit une deuxième $2O = O^2$.

« Quoi qu'il en soit, voici notre action catalytique nettement classée par son allure entre les réactions chimiques ordinaires.

« Si une telle vitesse de réaction rapproche l'action catalytique du platine des autres actions chimiques, elle paraît l'écarter de celle des diastases. Dans les cas, malheureusement trop rares, où la vitesse des transformations produites par les diastases s'est prêtée à une étude précise, M. Duclaux a montré que la vitesse, au début de la réaction, est indépendante de la quantité de matière à transformer et ne dépend seulement que de la quantité de diastases, en solution dans le liquide. MM. Bredig et Muller von Berneck ne se sont pas arrêtés à cette difficulté : ils ont donc vraisemblablement pensé qu'elle n'était pas insurmontable. Lorsqu'un corps A, en petite quantité, agit sur un corps B pour le transformer, et que la vitesse de transformation est proportionnelle seulement à la quantité de A, il suffit d'admettre, pour faire rentrer cette action dans les lois ordinaires de la cinétique chimique, que le corps décomposé n'est pas B mais une combinaison de A et de B, qui se forme à partir de ces deux corps, avec une vitesse fort supérieure à la vitesse de décomposition.

« Certaines actions purement chimiques peuvent être ramenées aux lois ordinaires par cet artifice, et il ne paraît pas illégitime d'expliquer ainsi la vitesse de réaction des diastases organiques. Au reste, en présence d'alcalis, et pour certaines

concentrations seulement, la vitesse de décomposition de l'eau oxygénée par le platine est indépendante de la concentration du corps à décomposer, tout comme la vitesse d'inversion du saccharose par la sucrase. Quoi qu'il en soit, il serait désirable qu'on trouvât, pour légitimer l'assimilation des actions catalytiques aux actions diastasiques, un ferment pour lequel la vitesse de transformation soit proportionnelle à la concentration des corps à transformer. »

En Amérique, M. Mac Intosh¹ a également étudié l'action des métaux colloïdaux, de l'argent colloïdal en particulier, sur l'eau oxygénée. D'après ce chimiste, la décomposition catalytique de l'eau oxygénée par une solution d'argent colloïdal, ne saurait se prolonger longtemps, à cause de l'action chimique de l'eau oxygénée sur le catalyseur.

L'addition d'alcali rend, à la solution métallique, son activité. Ces actions intenses qu'exerce le platine colloïdal, disent MM. Bredig et Reinders, rappelle les actions énergiques produites par certaines diastases, par les toxines et les poisons.

2° Les diastases sont, en général, précipitées par les électrolytes²; il en est de même pour le platine colloïdal^{3, 4, 5}.

Whetam⁶ a montré que la quantité d'un électrolyte, nécessaire pour coaguler un colloïde, dépend de l'atomicité de ses cations. W.-R. Whitney et J. C. Ober soutiennent la même idée⁷.

1. Mac Intosh. Ferments inorganiques. *The Journ. of Physik. Chem.*, t. VI, p. 15 et 44.

2. G. Bredig. Sur les propriétés fermentatives du platine et des autres métaux. *Z. f. physikal. Ch.*, t. II, p. 7 à 11, 1900.

3. Stöckl, Vanino et Stark croyaient que la coagulation des solutions, à la suite de l'addition des électrolytes, était causée, par des bulles de gaz. G. Bredig et A. Coehn. (Ueber kolloidale Lösungen Bemerkung zu den Abhandlungen von Stöckl, Vanino et Stark, *Z. f. Physical Ch.*, t. XXXII, p. 129 à 132), ont démontré la fausseté de cette assertion, en constatant que la précipitation avait lieu, même dans les solutions privées de gaz.

4. H. Freundlich. Ueber das Ausfallen kolloidalen Lösungen durch Electrolyten. *Z. Physik. Chem.*, t. XLIV, p. 129 à 160, Heft. 2, Leipzig.

5. Galeotti. Sur la diffusion des électrolytes dans les colloïdes. *Atti r. Acad. dei Lincei Roma*, t. XII, II, p. 112 à 119.

6. Whetam. Coagulation des colloïdes par les électrolytes. *Philosophical magazine*, t. XLVIII, p. 474, 1902.

7. Withney et Ober. Die Fällung von Kolloïde durch Elektrolyte. La préci-

Tous les électrolytes ont, d'ailleurs, sur la vitesse de la réaction, une influence analogue : un $1/2$ millièrme de molécule gramme, par litre, de phosphate de soude, ramène cette vitesse à la moitié de sa valeur primitive et un cinquantième de molécule gramme d'acide chlorhydrique, après dix-huit heures de contact, à $1/10$ de cette valeur. Les acides paraissent, sous ce rapport, particulièrement actifs, mais ils ne le sont pas également, pour un même nombre de molécules d'acide, pas plus que pour un même nombre d'ions H libres dans le liquide, ou, si l'on préfère pour des quantités intervertissant, dans le même temps, un même poids de sucre.

L'analogie de cette influence que produisent les électrolytes, avec celle qu'ils exercent sur l'action des diastases, est frappante. Elle n'est d'ailleurs pas superficielle : *la solution de platine, comme celle des diastases, est colloïdale*. Dans ces solutions, un grand nombre de substances amènent la séparation du corps actif, à l'état de flocons; le précipité se forme lentement. Il en résulte, dans les deux cas, une diminution d'activité¹.

3° « A l'état colloïdal, commun aux solutions métalliques et aux diastases, paraissent se rattacher, dit M. Mouton, d'autres propriétés qui les rapprochent les unes des autres. C'est ainsi qu'il ne suffit pas que deux solutions de platine soient également concentrées pour être également actives. Même, lorsque la solution n'est souillée d'aucune impureté, il faut compter que son activité variera avec l'état physique dans lequel le métal se trouve dans le liquide, c'est-à-dire avec l'âge de la solution, son histoire antérieure, etc.

« Lorsqu'on dilue une même solution, son activité décroît pour un même volume, non toutefois en raison inverse de la concentration. Les concentrations de métal étant C_1 , C_2 , et les constantes K des vitesses de réaction correspondantes K_1 et

pitiation des colloïdes par les électrolytes. *Journ. Ann. Chem. Sc.*, t. XXIII, p. 842 à 863, 1901.

1. Mouton. Les diastases inorganiques. *Annales Institut Pasteur*, t. XIV, 25 août 1900, p. 574.

$\frac{K_2}{K_1}$, on a $K_2 = \frac{C^*}{C^2} b$, ce qu'on peut écrire $\log. K_1 = b, \log. C_1 = C^{10}$; b est voisin de $3/2$.

« Il semble qu'il y ait là une différence avec les diastases pour lesquelles on admet que $b = 1$. En revanche, les auteurs font ressortir la coïncidence curieuse de cette formule avec celle qui donne le temps nécessaire pour réduire à une fraction donnée du nombre primitif, le nombre des spores de charbon soumises à l'influence du sublimé¹.

« Lorsqu'on élève la température d'une solution de diastase, l'activité de cette substance augmente, puis à une température plus élevée, la diastase devient inactive. Sans que son activité soit limitée entre les températures où s'exerce l'action des diastases ordinaires, le platine de Bredig semble soumis à des lois semblables. D'une part, son activité augmente avec la température. Lorsque celle-ci croît en progression arithmétique, la constante croît en progression géométrique. Elle obéit à la loi d'Arrhénius.

$$\log \frac{K_1}{K_2} = A \frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2} \quad (T_1, T_2 \text{ températures absolues. } A = 5899).$$

« D'autre part, un chauffage prolongé détruit peu à peu l'activité de la solution métallique, en sorte qu'il n'est pas douteux que dans les opérations de longue durée, poursuivies à des températures assez élevées, le platine montrerait, comme les diastases, une température optima d'activité. La solution de platine se montre donc ici seulement beaucoup plus stable que celle des diastases, mais semblable en ses propriétés^{2,3} ». Cet affaiblissement par la chaleur, commun à la solution de platine et aux ferments, établit, d'après Bredig⁴, entre ces deux corps une nouvelle ressemblance. M. Liebermann admet

1. V. Paul et Kronig. *Zeitsch. f. Phys. Chem.*, et Ikeda. *Zeit. Ch. f. Hyg.*, t. XXV, 1897.

2. M. Ernst a pu constater qu'il existe un optimum de température pour l'action catalytique du platine colloïdal dans la combinaison du mélange oxydrique. A une température supérieure, l'activité du platine va en diminuant.

3. Ce passage est emprunté à l'article de M. Mouton. *Diastases inorganiques. Ann. Institut Pasteur*, t. XIV, août 1900, p. 575 et 576.

4. Comparer Tammann, t. IV, p. 103, 108, 112, 117, 120.

également que la décomposition de l'eau oxygénée, par les solutions colloïdales du platine, est analogue à la catalyse produite par les ferments animaux et végétaux.

Technique. — Pour connaître l'influence qu'exerce la température sur la vitesse de réaction du platine colloïdal, envers l'eau oxygénée, MM. Bredig et Müller von Berneck¹ ont mesuré la constante de la catalyse de l'eau oxygénée par le platine, à des températures de 25, 45, 65 et 85°. Pour obtenir des résultats comparables, il importait d'employer toujours les mêmes réactifs et de ne modifier en rien les conditions de l'expérience (voy. tableau 1).

Pour éviter les impuretés accidentelles, dues aux verres (alkali, manganèse), Bredig et Müller von Berneck se sont toujours servi, pour leurs expériences, de solutions acides ; il leur suffisait d'opérer en présence de $\text{CH}^3\text{CO OH}$.

Mais la vitesse de la réaction augmente très rapidement, à mesure que croît la température. Ces auteurs ont dû, en conséquence, employer une quantité de platine beaucoup moindre que lorsqu'ils opéraient entre 45 et 85°. Les savants allemands ont fait des expériences pour comparer, à 45°, l'action des solutions de platine, à deux concentrations différentes. Enfin, pour connaître la vitesse de la réaction, à de très hautes températures, sans addition appréciable de platine, ils ont fait des expériences contradictoires avec $1/2000$ de $\text{CH}^3\text{CO OH}$ (voy. tableau 1). Les expériences contradictoires mentionnées au tableau 1, montrent qu'il ne faut pas négliger la décomposition spontanée de l'eau oxygénée, entre 25 et 45° en l'absence de platine. Cette décomposition, même à 85°, est toujours très inférieure à celle qui est produite par l'action catalytique de $1/360000$ gr. atome de platine par litre, c'est-à-dire avec une

1. D'après G. Bredig. *Z. Physik. Ch.*, t. XXXI, 1899. Ueber anorganische Fermente, p. 322.

2. Liebermann. Contribution à la connaissance des actions diastasiques. *Ber. D. D. Chem. Ges.*, 7 mai 1904, t. XXXVII, p. 1519-1524.

3. G. Bredig et Müller von Berneck. Sur les ferments inorganiques. I. Sur la catalyse et la dynamique chimique de l'eau oxygénée, *Zeitschr. Phys. Chem.*, Bd. XXXI, 1889, p. 318 et 323.

dilution égale à 1 gramme de platine, dans 2 millions de grammes d'eau.

TABLEAU I

SOLUTION DE PLATINE N° 7. — PRÉPARATION DATANT DE SIX JOURS
ET FILTRÉE. — TOUJOURS $1/62 \text{ H}_2 \text{O}_2$ N° 8

t	a-x 0-4343 k_1 1	a-x 0-4343 k_1 2	a-x 0,04344 k_1 3
<i>Température 25-0° + $1/120\ 000$ + Pt + $1/2000 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{H}$</i>			
0	17-9	17-9	17-5
10	16-3 0,0041	16-4 0,0038	16-0 0,0039
20	14-95 0,0039	15-1 0,0037	14-5 0,0041
50	11-35 0,0040	11-8 0,0036	10-7 0,0043
80	8-8 0,0039	9-1 0,0037	8-0 0,0042
Moyenne 0,4343 k_1 = 0,0039.			
<i>Expérience contradictoire, sans platine, mais comme ci-dessus.</i>			
0	19-9		
60	20-0		
120	20-0		
200	19-85		
330	19-85		
<i>Température 45-0° + $1/120\ 000$ Pt + $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$</i>			
0	19-5	19-3	19-5
6	15-8 0,015	15-8 0,015	16-5 0,012
12	13-0 0,015	13-1 0,014	14-0 0,012
18	10-8 0,014	10-95 0,014	12-2 0,011
30	7-65 0,014	7-75 0,013	9-1 0,011
Moyenne 0,4343 k_1 = 0,013.			
<i>+ $1/360\ 000$ Pt + $1/2\ 000 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{H}$</i>			
0	19-85	19-8	19-8
10	18-4 0,0033	18-25 0,0035	18-25 0,0035
30	15-95 0,0032	15-7 0,0034	15-7 0,0034
60	13-45 0,0028	12-6 0,0033	12-8 0,0032
90	11-4 0,0027	10-5 0,0031	10-45 0,0031
120	9-8 0,0026	8-65 0,0030	8-7 0,0030
Moyenne 0,4343 k_1 = 0,0032			
<i>Expérience contradictoire sans platine, mais comme ci-dessus.</i>			
0	20-15	20-2	
15	20-05	20-1	
30	20-05	20-05	
60	19-8	19-8	
90	19-5	19-6	
120	19-45	19-45	

t	a x	0,4343 k ₁	a-x	0,4343 k ₁	a-x	0,4343 k ₁
	1		2		3	
<i>Température 65° + 1/360 000 Pt + 1/2000 CH₃CO₂H</i>						
0	19-7		19-5		19-4	
6	17-7	0,0078	17-6	0,0074	17-5	0,0075
15	14-5	0,0089	14-5	0,0086	14-7	0,0080
25	11-7	0,0091	11-5	0,0092	11-8	0,0086
40	8-5	0,0091	8-5	0,0090	8-8	0,0086
55	6-4	0,0087	6-3	0,0089	6-7	0,0084
Moyenne				0,4343 k ₁ = 0,0085		
<i>Expérience contradictoire sans platine, mais comme ci-dessus.</i>						
0	19-85		19-85			
15	19-0	0,0012	19-15	0,00103		
30	18-2	0,0012	18-7	0,00086		
45	17-35	0,0013	18-1	0,00088		
60	16-6	0,0013	17-8	0,00079		
Moyenne				0,4343 k ₁ = 0,00107		
<i>Température 85° + 1/360 000 Pt + 1/2000 CH₃CO₂H</i>						
0	19-65		19-0		18-9	
6	14-9	0,020	13-4	0,025	13-2	0,026
12	10-5	0,023	9-0	0,027	9-0	0,027
18	8-1	0,022	6-5	0,026	6-5	0,026
24	6-7	0,020	5-0	0,024	4-9	0,025
Moyenne				0,4343 k ₁ = 0,024		
<i>Expérience contradictoire sans platine, mais comme ci-dessus.</i>						
0	18-0		18-1			
6	17-3	0,0030	17-1	0,0041		
12	16-1	0,0040	16-1	0,0042		
18	15-1	0,0042	15-4	0,0039		
24	14-1	0,0044	14-8	0,0036		
Moyenne				0,4343 k ₁ = 0,0039		

Pour un intervalle de température de 10°, on obtient, en moyenne, le quotient de 1,7. En employant l'équation d'Arrhenius¹.

$$\ln \frac{k_1}{k_2} = A \frac{T_1}{T_2}$$

1. Se reporter à Zeitschr. für physik. Chem. Bd. XXXI-1899, 4, p. 226. Dans l'équation :

$$\ln \frac{k_1}{k_2} = A \frac{T_1}{T_2}$$

k₁ et k₂ signifient les constantes des vitesses aux températures absolues T₁ et T₂; et A signifie une constante.

on obtient, avec une valeur de 5899 pour A, le tableau II en le déduisant du tableau I.

TABLEAU II
CONSTANTES DE VITESSE

TEMPÉRATURE T	CHIFFRES OBSERVÉS	CHIFFRES CALCULÉS
273° + 25°	0,0039	0,0037
273° + 45°	0,0013	0,0037
273° + 45°	0,0032	0,0030
273° + 65°	0,0085	0,0090
273° + 85°	0,024	0,0090

« Comme nous le voyons, disent les deux auteurs, les données de la théorie sont à peu près remplies. Cependant, nous ne voudrions pas attribuer trop d'importance à ce fait à cause de *l'influence affaiblissante qu'exerce le chauffage préalable sur la solution de platine*; et on sait que la plupart des colloïdes subissent des modifications irréversibles de leur état, lorsqu'on les fait bouillir ou qu'on les chauffe. Il en est, d'ailleurs, de même lorsqu'on les soumet à la congélation¹ ».

Bredig a, en effet, remarqué que sa solution de platine laisse déposer le métal, si on la soumet à une ébullition un peu longue. Il fallait donc s'attendre à modifier l'état de la solution de platine en la chauffant avant de l'employer pour la catalyse : c'est ce que l'expérience a vérifié.

On chauffa alors jusqu'à 85°, pendant une heure et demie, et après addition d'acide acétique, la préparation, précédemment employée, sans chauffage préalable, pour les recherches du tableau I². On put faire ainsi des recherches parallèles (voy. tableau III).

1. Comparer Linder et Picton. *Loc. cit.*

2. Dans le tableau I, toutes les solutions avaient été chauffées quinze minutes avant la réaction et avec une intensité à peu près égale.

TABLEAU III

PLATINE N° 7. — PRÉPARATION DE SIX JOURS ET FILTRÉE
TOUJOURS $1/52$ H_2O_2 N° 8 + $1/360\,000$ PT + $1/2000$ CH_3CO_2H

t	a-x	0,4343 k ₁	a-x	0,4343 k ₁	a-x	0,4343 k ₁
	1		2		3	
Après un chauffage d'une demi-heure à 65°						
— d'un quart d'heure à 85°						
Réaction à 85°						
0	17-5		19-3		14-0	
6	14-6	0,013	16-9	0,010	11-45	0,019
12	11-4	0,016	14-0	0,012	8-8	0,017
18	9-3	0,015	11-6	0,012	6-7	0,018
24	7-45	0,015	10-1	0,012	5-05	0,018
Moyenne				0,4343 k ₁ = 0,015		
Sans réchauffement à 65°, mais comme ci-dessus réaction à 85°						
0	19-65		19-4		18-9	
6	14-9	0,020	13-4	0,025	13-2	0,026
12	10-5	0,023	9-0	0,027	9-0	0,027
18	8-1	0,022	6-5	0,026	6-5	0,026
24	6-7	0,020	5-0	0,024	4-9	0,025
Moyenne				0,4343 k ₁ = 0,024		

4° « De même que beaucoup de diastases et que le sang, le platine colore en bleu la teinture de gaïac et rougit l'aloïne¹; et cette action est empêchée, pour le platine colloïdal comme pour les diastases, par l'addition d'acide cyanhydrique ou d'acide sulhydrique. » Nous reviendrons sur cette action inhibitrice des poisons. M. G. Bredig² a, d'ailleurs, démontré que la mousse de platine et les solutions colloïdales de pla-

1. Bredig. *Loc. cit.*

2. G. Bredig. Anorganische Fermente. Leipzig Verlag V. Engelmann. Tubingen Verlag von F. Pietkzer. *Zeitschr Physical Chem.*, t. XXXVII, p. 1, t. XXXVIII, p. 122.

G. Bredig. Analogien zwischen den Fermentwirkungen von kolloïdalen Platin und deern organische Fermente. Analogie entre les actions diastasiques du colloïdal et celles de diastases organiques. *Ac. Sc.*, 132, 4 mars 1901, p. 576 à 578.

tine présentent beaucoup d'analogies, sous le rapport de leurs propriétés oxydantes, avec la classe des diastases qui produisent les oxydations (*oxydases*). C'est ainsi que le platine colloïdal accélère l'oxydation du pyrogallol, en donnant de la purpurogalline, comme le fait la laccase de G. Bertrand.

Les solutions colloïdales de platine produisent, avec la solution de gaïacol, une coloration rouge. Elles transforment l'hydroquinone, comme le font les oxydases¹.

5° Une grande analogie entre les diastases organiques et le platine colloïdal se révèle, si on considère l'action des *acides* et des *alcalis*. L'addition d'acides² et de sels diminue l'activité du platine colloïdal, de même qu'elle amoindrit l'action catalytique des diastases sur l'eau oxygénée, selon Jacobson. L'addition de faibles quantités d'alcali augmente l'activité du platine colloïdal; des quantités plus grandes la diminuent. Il y a un optimum, et le même optimum existe pour l'action des alcalis sur les diastases.

Bredig et Müller von Berneck³, qui ont fait, à ce sujet, des expériences, ont obtenu les chiffres que nous donnons plus loin, et qui traduisent, en minutes, le temps nécessaire, suivant la quantité de soude ajoutée à la décomposition de la moitié de l'eau oxygénée.

Quantité de soude.	Minutes.
Sans soude	255 minutes.
$\frac{1}{512}$ de soude	34 —
$\frac{1}{256}$ —	28 —
$\frac{1}{128}$ —	24 —

1. Ces faits ont été exposés dans une leçon de M. Albert Robin sur les ferments inorganiques, 17 février 1904.

2. L'opinion opposée est mentionnée dans l'article de M. Mouton. *Ann. Institut Pasteur*, t. XIV, 1900, p. 572.

3. Bredig et Müller von Berneck. Ueber anorganische Fermente; über Platinkatalyse und die chemische Dynamik des Wasserstoffsperoxyd. Sur les ferments inorganiques. I. La catalyse du platine et la dynamique chimique de l'eau oxygénée. *Zeitsch. für physik. Chemie*, t. XXXI, p. 258 à 353, 1900.

Quantité de soude.		Minutes.
$\frac{1}{64}$	—	25 minutes.
$\frac{1}{32}$	—	22 —
$\frac{1}{16}$	—	34 —
$\frac{1}{8}$	—	34 —
$\frac{1}{4}$	—	70 —
$\frac{1}{2}$	—	162 —
1	—	520 —

Le maximum d'action est donc réalisé, lorsqu'on ajoute 1,32 de soude. Or, pour l'action de l'émulsine et de l'invertine, certains auteurs tels que Jacobson, O. Sullivan et Tompson ont obtenu la même forme de courbe.

Les acides chlorhydrique, azotique, sulfurique en solution faible, diminuent l'action du platine colloïdal. Cependant, l'acide formique extrêmement dilué ou l'acide nitrique, en quantité infinitésimale, 10 à 20 millièmes, accélère l'action de nos ferments.

Voici ce que dit M. Mouton¹ au sujet de l'action des alcalis. « L'addition d'une quantité, même très faible, d'*alcali libre* change considérablement la vitesse de la réaction, et on peut ici mettre en parallèle les influences qui modifient les actions catalytiques d'une part, diastasiques d'autre part. Il est malheureusement impossible, pour le moment, de fixer dans ce cas une valeur correcte à la vitesse de réaction. La vitesse brute que donne l'expérience n'est pas celle que l'on doit considérer. Diverses expériences accessoires peuvent, en effet, montrer facilement que le corps H^2O^2 n'est pas tout entier à l'état libre dans le liquide, mais qu'il est partiellement engagé dans la base d'une combinaison où il joue le rôle d'acide : il se laisse par exemple moins facilement séparer de sa solution aqueuse par l'éther, lorsque le liquide est alcalin.

« L'addition de H^2O^2 , d'une part à l'eau pure, d'autre part à

1. Mouton, *Ann. Institut Pasteur*, n° 8, 25 août 1900, t. XIV, p. 573.

une solution de soude, donne, dans le second cas, un abaissement du point de congélation beaucoup moindre que dans le premier. H^2O^2 en combinaison semble être plus stable qu'à l'état libre, et la quantité a ou $a - x$ qu'il faudrait introduire, comme précédemment, dans la formule de la vitesse de réaction, ne saurait être celle que donne le titrage.

« En étudiant le phénomène en bloc, on voit que la destruction de l'eau oxygénée est beaucoup plus rapide en milieu alcalin qu'en milieu acide, et que la rapidité de l'action croît d'abord avec la quantité de la base...

« Lorsque la dose d'alcali augmente beaucoup, une grande partie de H^2O^2 est combinée et l'action se ralentit. La destruction de l'eau oxygénée, qui peut être dix fois plus rapide en milieu faiblement alcalin qu'en milieu neutre, reprend sa valeur primitive dans une solution de soude normale. Il y a donc, pour une certaine alcalinité faible, un maximum d'action très net. » Il en est de même avec d'autres catalyseurs tel que PbO^2 et MM. Bredig et Müller von Berneck ont montré que la vitesse de réaction doit être (en faisant quelques hypothèses sur le mécanisme de la réaction) proportionnelle au carré de la concentration des ions OH dans les liqueurs, ou, ce qui revient au même, pour des liqueurs étendues, au carré de la concentration de la base.

« Il est intéressant de constater que l'émulsine détruisant également l'eau oxygénée en présence des alcalis, il y a aussi, pour ce phénomène, une dose optima d'alcalis, et les courbes par lesquelles on peut représenter les vitesses des deux réactions (de l'émulsine et du platine), en fonction de la quantité de bases, montre l'analogie frappante des deux phénomènes. On constate le même maximum, si l'on construit la courbe qui représente la vitesse de l'inversion du sucre par la sucrase, en présence de quantités croissantes d'acide, comme l'ont montré les expériences de M. Fernbach.

« Là ne se borne pas l'action des alcalis sur le phénomène étudié, car si l'activité du platine de Bredig augmente d'abord beaucoup en leur présence, elle ne tarde pas à décroître,

même s'ils sont en quantité assez petite. C'est ainsi qu'une solution, additionnée de 1/50 de molécule-gramme de soude par litre, devient d'abord dix fois plus active, mais après vingt-deux heures, tout excès d'activité a disparu, et la vitesse de la réaction continue encore à décroître ensuite¹. » « La décomposition catalytique de l'eau oxygénée, par une solution d'argent colloïdal se ralentit au bout d'un certain temps, et ne tarde pas à cesser par suite de l'action chimique de l'eau oxygénée sur le catalysateur, mais l'addition de l'alcali, lui redonne son activité. »

D'après Mac Intosh², l'alcali exercerait sur la solution colloïdale une action activante directe et agirait également en conservant la solution colloïdale qui, sans cette addition, deviendrait peu à peu instable.

6° Enfin une dernière analogie très frappante, étudiée par Bredig et Ikeda, consiste dans l'action des *poisons* sur le platine colloïdal³. Les poisons des diastases et du sang sont également toxiques pour le platine colloïdal; ces substances (par exemple l'acide cyanhydrique, le cyanure d'iode, l'hydrogène arsénié, l'hydrogène sulfuré, l'oxyde de carbone, le nitrite d'amyle, l'hydroxylamine, etc.), même ajoutées en faible quantité, arrêtent l'action du platine colloïdal.

C'est ainsi que l'acide cyanhydrique, en solution 1/40 000 000 normale, c'est-à-dire contenant 1 gramme-molécule dans 40 mil-

1. Mouton, *Loc. cit.*

2. Mac Intosh. Sur les ferments inorganiques. *The Journ. of Physik Ch.*, t. VI, p. 15 à 44.

3. Bredig et Ikeda. Sur les ferments inorganiques. II. Paralysie de la catalyse du platine par les poison. *Zeitsch. f. Physik. Ch.*, t. XXXVII, p. 1 à 68.

MM. Bredig et Ikeda conseillent la technique suivante : On ajoute, au platine colloïdal, une des substances dont on se propose d'étudier l'action toxique, puis au bout d'un certain temps une solution de l'eau oxygénée. La décomposition de l'eau oxygénée, sous l'influence du platine colloïdal, est suivie d'une titration à l'aide du permanganate. Elle est ensuite comparée à la décomposition de l'eau oxygénée, produite par une solution de platine non intoxiquée.

La forme des courbes exprime que les constantes sont dépendantes du temps : elles permettent de conclure si, pendant la marche du temps, il y a eu augmentation de l'action du poison, ou si la solution de platine a récupéré ses propriétés.

lions de litres, ralentit nettement l'action catalytique du platine colloïdal sur l'eau oxygénée. Mais lorsqu'on fait disparaître l'acide cyanhydrique, l'action catalytique réapparaît : et l'on sait que la même propriété appartient aux ferments organiques et au sang.

De même encore, l'oxyde de carbone diminue l'activité du platine colloïdal, mais ce dernier la reprend, après l'élimination de ce poison.

Schönbein et Schäer avaient montré que l'ordre, dans lequel on ajoute l'acide cyanhydrique et l'eau oxygénée au sang, a une importance pour la force d'inhibition de l'acide. Bredig et Ikeda ont constaté le même fait pour le platine colloïdal. L'acide cyanhydrique diminue l'activité du platine colloïdal d'une manière beaucoup plus intense, quand il est ajouté avant l'eau oxygénée, que s'il est ajouté après ce corps. Le même fait s'observe également pour l'oxyde de carbone.

L'iode est aussi, d'après les expériences de M. Ikeda, un poison intense pour le platine colloïdal. Une solution contenant 1 gramme-molécule d'iode dans 10 millions de litres, et une solution contenant 1 gramme-molécule de cyanure d'iode, dans 40 millions de litres, ralentissent l'action catalytique du platine. L'addition de 13 000 000 de cyanure d'iode, à une solution de platine, diminue l'activité de cette dernière de moitié. Il y a donc *empoisonnement* de la solution du platine.

Si la dose de poison est inférieure au 20 000 000, la solution peut *guérir*, c'est-à-dire récupérer ses propriétés, après élimination du poison. Au millionième, la solution est *tuée*. Le chlorure de mercure agit nettement en solution de 1 gramme-molécule dans 1 million de litres.

Le cyanure de mercure est aussi un poison, mais beaucoup plus intense ; MM. Paul et Krönig¹, en étudiant l'action toxique des sels de mercure sur les spores, ont obtenu des résultats semblables.

Voici les substances dont l'action a été étudiée par G. Bredig,

1. Paul et Krönig. *Zeitsch. f. Physik. Chem.*, t. XXI, p. 414, 1896.

et les dilutions pour lesquelles l'action inhibitrice est encore nette. Les chiffres représentent le nombre de litres contenant 1 gramme-molécule :

HCaz.	40 000 000
Cyanure d'iode	40 000 000
Iode	10 000 000
Brome	30 000
H ² S	10 000 000
CS ²	Action nette.
Thiosulfate de soude	5 000
CO	Plus de mille.
P	20 000
PH ³	4 000
ASH ³	Action très forte.
Acide arsénieux.	Action faible.
Nitrite d'amyle	Action forte.
Acide azoteux.	Action assez nette.
Chlorhydrate d'hydroxylamine	25 000
Hydrazine	Douteux.
Aniline.	Action assez forte.
Nitrobenzol.	Action faible.
HgCl ²	1 000 000
Cyanure de mercure.	200
Pyrogallol	1 000
ClO ³ K	Action nulle à la concentration de 1 000 litres.

L'alcool éthylique, l'alcool amylique, l'éther, la glycérine l'huile de térébenthine sont à peu près indifférents.

« En général, dit Bredig, les poisons du protoplasma exercent également une action entravante sur la catalyse du platine, et le tableau qu'on dresse pour les poisons du protoplasma est sensiblement le même que pour les poisons du platine. »

M. le professeur Ed. Schaer (de Strasbourg), en étudiant l'influence de ces différents poisons sur l'action catalytique du sang dans la décomposition de l'eau oxygénée, a trouvé des résultats très voisins des précédents.

Cependant, comme le fait remarquer G. Bredig¹, tous les poisons du sang ne sont pas des poisons de la solution de platine. C'est ainsi que le chlorate de potassium transforme l'hémoglo-

1. G. Bredig. Sur les ferments inorganiques. II. Paralysie de la catalyse du platine par les poisons. *Z. Physik. Ch.*, t. XXXVII, p. 1 à 68.

bine en méthémoglobine, sans exercer, sur la solution de platine, aucune influence. D'après Bredig, le *platine* ne doit pas être comparé à l'hémoglobine, mais au *ferment* qui en diffère, et qui se trouve dans le *sang* et les *tissus*. Ce ferment accélère, lui aussi, la décomposition de l'eau oxygénée. Cette décomposition par le sang est entravée par les mêmes poisons que la décomposition par le platine. Il n'y a d'exception, d'après Bredig, que pour l'acide azoteux, l'aniline, le phosphore, le sulfure de carbone et le thiosulfate de soude. Le poison agit, sans doute, en modifiant l'état de surface du platine colloïdal; c'est ce qui se produit probablement pour l'oxyde de carbone, à moins qu'il n'y ait formation, avec le platine, de combinaisons complexes, par exemple $H^2Pt(CN)^4$, amoindrissant la surface du platine colloïdal. Partant de ces faits, certains auteurs ont comparé les solutions colloïdales aux toxines, et les substances paralysantes aux antitoxines. Raudnitz¹ s'est élevé contre la conception de Bredig. Raudnitz pense, en effet, que les poisons n'exercent aucune influence sur le catalyseur. Il croit que c'est sur la substance catalysée ou sur ses produits de transformation qu'agit le poison. C'est ainsi que le lait, après addition d'acide cyanhydrique, ne décompose plus que faiblement l'eau oxygénée. Mais, si l'on chasse l'acide cyanhydrique par un courant d'air, le lait récupère aussitôt ses propriétés et décompose l'eau oxygénée. Raudnitz en conclut que le corps catalyseur, contenu dans le lait, n'est pas influencé par le poison. L'objection n'est pas exacte. M. Bredig² avait, en effet, avec raison, remarqué que l'expérience de Raudnitz n'est pas concluante : il est possible, en effet, que le poison employé (acide cyanhydrique) forme avec le platine, le catalyseur contenu dans le sang, ou le lait, des combinaisons instables, qui peuvent être détruites par le passage d'un courant d'air.

Mais on peut invoquer un autre argument contre l'opinion

1. Raudnitz, Paralysie de la catalyse de platine par les poisons. *Zeitch. physik. Chem.*, t. XXXVII, p. 551 et 552.

2. Bredig, Lähmung der Platinekatalyse durch Gifte. *Z. Physik. Ch.*, t. XXXVIII, p. 122 à 124.

de Raüdnitz : il repose sur ce fait que l'action des poisons est liée à la nature des catalyseurs. C'est ainsi, comme le fait remarquer G. Bredig¹, que le thiosulfate est un poison de la catalyse par le platine, tandis qu'il ne possède aucune influence sur les actions catalytiques exercées par l'enzyme du sang.

De plus, M. Ernst² a démontré le fait suivant, qui est tout à fait concluant : si l'on fait accomplir à un catalyseur, tel que le platine, des actions catalytiques différentes, on constate qu'un même poison exerce sur les actions différentes des influences toxiques absolument comparables entre elles.

Enfin, il est une question qu'on ne peut actuellement trancher : c'est celle de savoir si le poison exerce son action directement sur le corps catalyseur, ou sur un produit intermédiaire. En effet, l'existence de ce dernier n'a pas encore pu être démontrée.

Rudolf Höber³ admet aussi que l'action des poisons sur la catalyse par le platine, est peut-être due à la formation d'un sel de platine complexe. Il est possible aussi qu'il y ait lieu d'attribuer à des transformations chimiques l'empoisonnement des oxydases par les mêmes poisons (Höber a examiné l'acide cyanhydrique, le cyanure de potassium, l'hydrogène sulfuré, l'hydroxylamine, le sulfure d'ammonium, le sulfure de carbone, et le sublimé).

Les remarquables travaux de Bredig ont eu un retentissement universel. Ils ont été exposés récemment, dans le *Chemical News*, par M. Harry C. Jones⁴, et en Italie, par M. G. Galeotti, de Florence⁵.

1. Bredig. Lähmung der Platinekatalyse durch Gifte. *Z. Physik. Ch.*, t. XXXVIII, p. 122 à 124.

2. Ernst. *Zeitsch. f. Physik. Chem.*, t. XXXVII, p. 483.

3. Rudolf Höber. Ueber Platinekatalyse Beobachtungen an Gasketten *Pflügers Arch.*, t. LXXXII, p. 631 à 640.

4. Harry Jones. Effet de certains poisons sur les ferments inorganiques. *Chemical News*, 1903, t. LXXXVII, p. 184. Article extrait de the *John Hopkins hospital Bull.*, vol. XIII, n° 134.

5. G. Galeotti. Catalysateur et ferments. *Lo sperimentale*, année 1854. fasc. 6, 1900, p. 577 à 587.

Id. Les solutions colloïdales de métaux, leurs rapports avec certains phéno-

M. Trillat a repris tout récemment cette question. Il a étudié les actions catalytiques, que peuvent fournir les métaux, et les différentes influences (activantes et paralysantes) qu'exercent certaines substances sur l'activité catalytique des métaux. Les recherches de M. Trillat corroborent celles de Bredig et de ses élèves, et elles tendent à démontrer la grande analogie qui existe entre les actions qu'exercent les diastases et celles qui sont fournies par les solutions colloïdales. En effet, d'après M. Trillat¹, les métaux, envisagés comme convoyeurs d'oxygène, demandent, pour réaliser leur effet maximum, à être placés dans des *conditions spéciales*, sans lesquelles ils restent inactifs. M. Trillat emploie le manganèse, que l'on connaît depuis les travaux de MM. Bertrand et Bourquelot. Il utilise, comme milieu d'oxydation, la solution d'acide gallique très étendue, et mesure les volumes d'oxygène absorbés, en fonction du temps.

Les expériences de M. Trillat lui permettent de conclure que les alcalis accélèrent l'action oxydante des sels manganéux, et en particulier que :

1° L'accélération de l'oxydation est proportionnelle aux doses d'alcali ;

2° Pour les mêmes doses d'alcali, l'augmentation du poids du manganèse, après avoir été activante, devient nettement paralysante, à partir d'une certaine limite.

3° Des doses infinitésimales de sels de manganèse deviennent actives, en présence de traces d'alcali.

Cette action activante des alcalis était aisée à prévoir ; il

mènes biologiques. *Lo sperimentale*, année 1854, fasc. 6, 1900, p. 568, d'après compte rendu de l'Ac. médicophysique de Florence.

1. A. Trillat. Influences activantes ou paralysantes, agissant sur le manganèse envisagé comme ferment métallique. *Ac. Sc.*, t. XXXVII, 30 novembre 1903, p. 922.

Au cours de recherches faites antérieurement, M. A. Trillat avait étudié les réactions catalytiques, que peuvent fournir les métaux, ainsi que les diverses influences activantes et paralysantes :

1° *Action oxydante* : il a reconnu que le platine et le cuivre se prêtent à l'oxydation des alcools, en présence de l'oxygène.

2° *Action déshydrogénante* : en l'absence d'oxygène, les vapeurs d'alcool

suffit de se rappeler ce fait bien connu, que les sels de manganèse, en présence d'un alcali, se transforment à l'air en bioxyde;

4° La présence d'une petite quantité d'acide libre (acides sulfurique, chlorhydrique, oxalique, acétique) ne favorise pas l'absorption de l'oxygène;

5° L'introduction de substances inertes, de métaux en poudre, de métaux colloïdaux apportent une perturbation considérable dans la marche de l'oxydation, faite en présence du manganèse.

Le ralentissement peut avoir lieu à des doses très faibles.

L'acide arsénique dilué au 1/500000 a une action retardante. Le sublimé corrosif, les acides cyanhydrique et sulfhydrique, et d'autres substances agissant comme poisons de l'organisme, ont une action analogue sur la marche de l'oxydation; après avoir souvent, au début, provoqué une excitation très nette, elles déterminent ensuite un retard marqué.

Il en est de même pour les phénomènes diastasiques; la marche de la réaction peut être entravée par la présence de certaines substances, même à l'état de traces.

« En résumé, dit Bredig^{1,2}, sans vouloir affirmer l'identité

éthylique ou méthylique, en passant dans l'appareil de M. Trillat, sur le fil de platine ou de cuivre incandescent, donnent des aldéhydes.

Les métaux (platine, cuivre) sont capables d'exercer des actions de *condensation*, de *saponification*.

M. Trillat reconnut également, qu'en opérant dans des conditions identiques, la présence de certains métaux, métalloïdes ou sels, favorise l'action catalytique du cuivre; et que la présence de certains autres la diminuent et peuvent même l'empêcher. C'est ainsi que la présence du palladium, du platine, du fer, du plomb, du zinc, de l'arsenic et du soufre modifient les propriétés oxydantes du cuivre, comme le platine en activant les oxydations, les autres, comme le palladium, le soufre et l'arsenic, en les diminuant.

De même, la présence d'une impureté dans les vapeurs du produit traité diminue ou augmente les rendements de l'opération. — (A. Trillat. Réactions catalytiques diverses fournies par les métaux, influences activantes et paralysantes. *Ac. Sc.*, 20 juillet 1903, t. CXXXVII, p. 187. — Dictionnaire de Wurtz, 2^e supplément, article formaldéhyde. — *Bull. Soc. Chimique*, 1902, p. 797. — Exemples de l'action catalytique des métaux. Influences activantes et paralysantes. *Bull. Soc. Chim.*, 3^e série, 5 octobre 1903, p. 939 à 943.)

1. Bredig. *Ac. Sc.*, t. CXXXII, 1901, p. 476.

2. Bredig. Sur les ferments inorganiques. II. Paralysie de la catalyse de platine par les poisons. *Zeitschr. fur. Physik. Chem.*, t. XXXVII, p. 1 à 68.

des métaux colloïdaux avec les diastases, je pense que ces solutions colloïdales peuvent être considérées comme des modèles de diastases inorganiques à cause de :

« 1° Leur action catalytique intense ;

« 2° Leur état colloïdal hétérogène, qui présente une surface très grande, pouvant donner lieu à des transformations irréversibles ;

« 3° Leur faculté de fixer certains corps ; ce qu'elles font en formant des combinaisons chimiques complexes ; ou bien par absorption ».

C. Ludwig ¹, dans le même ordre d'idées, a écrit : « Il est possible qu'un jour la chimie physiologique devienne un chapitre de la chimie catalytique ».

« L'avantage de ces modèles, dit G. Bredig ², est leur constitution bien déterminée, qui permet, en étudiant les propriétés des solutions métalliques colloïdales, de connaître jusqu'à un certain point, celles, évidemment beaucoup plus complexes, des diastases. On procède ainsi du simple au composé. »

Mais, il y a un point de ressemblance de plus entre les *diastases* et les *solutions métalliques colloïdales*. Ces solutions, en effet, ne sont pas homogènes, mais produisent, comme les diastases, des réactions dans un milieu hétérogène. C'est, d'après Bredig ³ et Schäer, dans la nature colloïdale des diastases, qu'il faut rechercher l'analogie de leur action avec celle des catalyseurs inorganiques.

LE MERCURE MÉTALLIQUE EST UNE OXYDASE. — Ces faits sont corroborés par un phénomène plus curieux encore. Un métal, liquide à la température ordinaire, le *mercure*, est capable de *se comporter comme une oxydase*.

1. C. Ludwig. *Lehrbuch der Physiologie*, 2 Aufl., t. I, p. 50.

2. G. Bredig. Sur les propriétés fermentatives du platine et des autres métaux. *Z. f. Physik. Chem.*, II, p. 7 à 11, 1900.

3. G. Bredig. Die Elemente der chemischen Kinetik, mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse und der Fermentwirkung. (Les éléments de cinétique chimique, et en particulier considérations sur la catalyse et l'action des ferments) *Ergebnisse der Physiologie*, 1902, t. I, p. 134 à 212, en particulier p. 180

On peut le prouver par une expérience déjà connue, mais qui a été tirée de l'oubli par *M. G. Bardet*.

On prend un bâton d'un métal facilement oxydable, tel que l'aluminium; on le met en contact avec le mercure, puis on enlève le mercure, dont il ne reste sur le bâton d'aluminium, que des traces infimes, car il ne se forme pas d'alliage. On voit se produire bientôt, sur le bâton métallique, un dépôt blanchâtre, qui s'accroît rapidement: c'est de l'alumine.

Le mercure s'est donc, en la circonstance, comporté comme une oxydase, puisqu'il a produit l'oxydation de l'aluminium, aux dépens de l'oxygène de l'air. D'autre part, la quantité absolument infinitésimale de mercure qui reste sur le bâton d'aluminium nous autorise à attribuer au mercure, dans cette expérience, un véritable pouvoir catalytique. C'est donc, dans l'état physique spécial des métaux, qu'il faut trouver l'explication de leur activité catalytique.

De même, une lame de fer, mise au contact de l'eau, peut fournir quelques-unes des réactions des oxydases¹.

Recherches de M. Galeotti. — Presque tous les auteurs ont admis les conclusions de Bredig.

Pendant en Italie, *M. G. Galeotti*², de Florence, s'est élevé contre les idées du savant allemand. Son principal argument est basé sur la *spécificité* des diastases.

« Il est très important de savoir, dit-il, si l'analogie que certains auteurs ont établie entre les solutions colloïdales des métaux et des ferments organiques, se trouve justifiée ou non. En effet, MM. Bredig et Müller von Berneck affirment que l'étude de ces solutions (étude qui offre d'excellentes conditions physico-chimiques, parce qu'on a opéré sur des corps

Einleitung zur speziellen chemischen Kinetik der Enzym. et 182. Kolloïdales Zustand der Enzym.

1. In. Brissemoret et Joanin. Sur le ferment digitalique. *Journ. Pharmacie et Chimie*, 6, 1898, p. 481 à 484.

2. G. Galeotti. Les solutions colloïdales de métaux et leurs rapports avec certains phénomènes biologiques. *Comptes rendus des séances de l'Académie médico-physique de Florence, la sperimentale*, fasc. 6, 1900, p. 588.

Id. Catalysateurs et ferments, *id.*, p. 577 à 587.

parfaitement connus) permet de résoudre complètement certains problèmes se rapportant aux ferments organiques. »

On sait que les solutions métalliques colloïdales et les enzymes organiques ainsi que d'autres substances doivent être réunies dans une classe générale de corps, qui sont capables de modifier la vitesse de certaines réactions : ce sont donc des catalyseurs. Mais il existe des ferments encore plus spécifiques : ce sont ceux qui, d'après les expériences de Ehrlich, Bordet, Metchnikoff, Delezenne, se forment, dans le sang de certains animaux, après qu'on leur a injecté des substances protoplasmiques de certaines cellules. Ces ferments n'agissent que sur des cellules d'espèces identiques à celles qu'on a injectées.

La spécificité serait vraisemblablement une conséquence du fait suivant : « Il n'existe, dit Galeotti, de connexions de dérivation entre les enzymes et les substances dont ils sont capables de provoquer la fermentation, qu'au moment où les premières entrent en contact avec les secondes; ou bien encore, un ferment donné ne se forme qu'au moment où se produit le contact entre la substance fermentescible et la partie organique capable de sécréter la diastase. Il suffit de rappeler la formation des anticorps, dans les organismes soumis à des injections de substances qui leur sont complètement étrangères. »

Autre exemple (que G. Galeotti tire des recherches de M. Dastre, de Paris). Dans l'intestin des canards, il n'existe aucune trace d'inulase. Mais ce ferment y apparaît en notables proportions, si on nourrit d'une manière habituelle ces animaux avec des topinambours, légumes qui contiennent une grande quantité d'inuline. Les enzymes auraient donc une véritable puissance de sélection, puisqu'ils n'agissent que sur certaines substances. *Fischer* attribue cette capacité de sélection, au fait que l'enzyme possède une symétrie moléculaire, et permet à la molécule de s'adapter à la symétrie de la molécule fermentescible. « En somme, dit *Fischer*, l'enzyme et le sucre (par exemple) doivent s'adapter l'un à l'autre, comme la clef à la serrure. »

« Or, de semblables connexions de dérivation, dit Galeotti, existent-elles entre l'eau oxygénée et les solutions colloïdales de platine, de palladium, d'or ou d'argent. Ces solutions sont-elles des catalyseurs spécifiques pour une pareille réaction ? Il faut évidemment répondre négativement à une pareille question ; par conséquent, les solutions colloïdales préparées par la méthode de Bredig diffèrent d'une manière fondamentale des enzymes organiques et le nom de *ferments inorganiques* qu'on a donné à ces solutions, ne se trouve pas justifié. »

Certains auteurs ont comparé les solutions colloïdales à des toxines et les corps paralysateurs de ces solutions (acides cyanhydrique, sulfhydrique) aux antitoxines. M. Galeotti s'élève également contre cette assertion. « Mais, dit-il, les solutions colloïdales de métaux méritent d'être étudiées des biologistes, car il est permis de supposer qu'elles sont capables d'exercer des influences considérables sur le protoplasma cellulaire. »

Les arguments de M. Galeotti ne nous semblent pas exacts. On peut admettre, en effet, que les diastases sont des corps labils, et on sait avec quelle facilité les substances labiles peuvent transformer l'énergie calorifique en énergie chimique ; les diastases agissent de même, ce qui explique pourquoi une diastase peut transformer un nombre incalculable de molécules du corps auquel elle transmet l'énergie qu'elle absorbe.

Les diastases se comporteront donc comme de vrais agents catalytiques.

« Mais, on peut se demander, dit Pozzi-Escot¹, comment nous expliquons l'*action spécifique* des diastases et pourquoi par exemple, l'amylase amènera la saccharification de l'amidon, mais laissera intact l'inuline, et pourquoi l'inulase agira sur l'inuline, mais n'agira sur la saccharose, et pourquoi la sucrase invertit la saccharose et ne peut invertir la maltose.

« Ici, nous voyons apparaître l'influence de la configuration à laquelle la théorie de Fischer nous avait conduits. D'autre part, et la raison en est simple, la similitude de structure facilite

1. Pozzi-Escot, *Nature des diastases*, Paris, 1903.

le contact, et plus le contact est parfait et intime, d'autant plus facile se trouve être la transmission d'énergie. L'adhésion moléculaire est augmentée par certaines coïncidences de surface des molécules, et ainsi nous tombons sur l'image si frappante de la clé et de la serrure d'Émile Fischer. »

Les solutions colloïdales, ayant une structure infiniment plus simple que les diastases organiques, ne présenteront pas de spécificité.

Enfin Bredig et ses collaborateurs n'ont jamais identifié les diastases organiques et les solutions colloïdales, ils ont seulement montré « que les solutions métalliques colloïdales étaient la représentation, dans le monde inorganique, des diastases organiques ».

Terminons en disant que si les substances colloïdales ont des propriétés qui les rapprochent des diastases, « elles possèdent aussi les *propriétés fondamentales de la matière vivante* : la transformation continuelle et l'irréversibilité de cette transformation ¹ ».

1. Jacques Duclaux. Thèse Paris, fac. Sc., 1904. Recherches sur les substances colloïdales, p. 100.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

LES OXYDASES EN PATHOLOGIE

1° Les oxydases dans les tissus pathologiques. — Nous avons vu qu'on trouve des oxydases dans les tissus normaux de l'homme et des animaux. Il en existe également dans les tissus et les productions pathologiques.

C'est ainsi que différents auteurs ont recherché la présence d'*oxydases directes* ou *indirectes* dans *certaines liquides* ou *tissus pathologiques*. Déjà, en 1868, Klebs ¹ avait soutenu que le pus possède la propriété de bleuir le gaïac; et, d'après cet auteur, la présence du pus empêcherait d'employer « l'expérience du sang de Van Deen » pour la recherche du sang dans l'urine, par la méthode de Vitali ².

L'expérience de Van Deen consiste à déceler la présence du sang dans l'urine, en y ajoutant du gaïac et de l'huile de térébenthine; on obtient une coloration bleue. Remarquons que l'addition de térébenthine est nécessaire pour mener à bien la réaction.

Ces faits ont également été étudiés par Schäer ³ puis par Brücke⁴, qui, pour éviter cette cause d'erreur, proposa de

1. Klebs. *Chem. Centralblatt.*, 1887, p. 1528.

2. Vitali. Sur un ferment oxydant du pus. *R. Acc. delle sc. di Bologna*, fév. 1901.

3. Schäer. Nachweis von Blut vermittelst Guajactinctur. *Pharm. Zg.*, t. XXXIX, p. 477, C. XCVIII, Bd. I, Ab. t. III.

4. Van Deens Blutprobe und Vitalis'Eiterprobe. *Sitzung berichte der K. Akad. der Wissenschaftenliath Naturwissenschaft.*

modifier de la manière suivante, la méthode de Vitali. Il faut, dit-il, ajouter d'abord la teinture seule, et observer s'il se produit ou non un bleuissement. Si la coloration bleue se produit par l'addition de teinture seule, il faut filtrer, et voir si la partie restée sur le filtre, donne une coloration bleue, par addition de gaïac ; ou bien encore, on peut faire bouillir l'urine. En effet, l'ébullition fait perdre, au pus, la propriété de bleuir le gaïac, tandis qu'elle n'empêche pas la matière colorante rouge du sang, d'agir sur le gaïac, additionné d'huile de térébenthine.

Brücke admet donc que le pus peut bleuir directement le gaïac. M. Carnot¹ se range à cette manière de voir, puisqu'il signale la présence dans le pus d'une oxydase directe.

De même, Achalme² a trouvé dans le pus : de la lipase, de l'amylase, de la trypsine, de la caséase, une diastase liquéfiant la gélatine, une *oxydase*, une diastase décomposant l'eau oxygénée. « Le pus, serait d'après cet auteur le liquide de l'économie le plus riche en oxydase. » La réaction avec le gaïac serait intense mais fugitive, à cause de la présence dans le pus de matières réductrices.

Brandenburg³ admet également que le pus bleuit directement la teinture de gaïac. Il dit, en effet, à propos de l'essai de Van Deen sur le sang : « On peut reconnaître la présence du pus dans l'urine par ce fait que, contrairement à ce qui se passe pour le sang, la teinture de gaïac ajoutée à l'urine, prend une coloration bleue, sans qu'il soit nécessaire d'ajouter aucun réactif capable de mettre l'oxygène en liberté. Si l'urine contient une grande quantité de pus elle devient, immédiatement après l'addition du réactif, d'un bleu intense. Si, au contraire, elle ne contient qu'une faible quantité de pus, elle ne prend qu'au bout de quelques minutes, et graduellement, une teinte bleu gris. » Le pus colorerait donc le gaïac sans addition d'un *porte-ozone* (ozonträger).

1. Carnot. Ferment oxydant de la salive et de quelques autres sécrétions. *Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 552.

2. Achalme. Ferments solubles du pus. *Soc. Biol.*, 1^{er} juillet 1899, t. LI, p. 568.

3. Brandenburg. Sur la réaction des leucocytes avec la teinture de gaïac. *Münchener Mediz. Wochenschrift.*, n° 6, 6 février 1900, p. 183.

Quelle est l'origine des diastases du pus ?

M. Achalme émet trois hypothèses. Les diastases peuvent prendre naissance dans :

1° Les microbes ;

2° Le sérum ;

3° Les leucocytes.

Achalme admet cette dernière hypothèse, mais il ne peut pas déterminer si les leucocytes produisent eux-mêmes la diastase, ou s'ils ne sont que des agents de transport. M. Portier a également localisé le ferment dans le leucocyte. C'est à une opinion analogue qu'arriva Brandeburg. L'auteur allemand chercha, en effet, à isoler, du pus, l'agent actif capable de bleuir le gaïac. Pour éliminer l'action des microbes, il employa du pus provenant d'un abcès froid de mal de Pott, pus qui est dépourvu des bactéries banales de la suppuration. D'ailleurs, l'examen microscopique du pus ne révéla que la présence de leucocytes en parfait état de conservation.

Brandeburg arriva aux conclusions suivantes : les leucocytes polynucléaires donneraient la réaction directe avec la teinture de gaïac, sans qu'il soit besoin d'y ajouter de l'eau oxygénée. Au contraire, cette réaction ne saurait se produire avec les leucocytes mononucléaires (lymphocytes moyens et gros mononucléaires).

Brandeburg est même arrivé à extraire, des leucocytes du pus, une substance albuminoïde capable de bleuir directement la teinture de gaïac, même lorsqu'elle est très étendue. Cette substance doit être rangée dans la classe des nucléoprotéides, et c'est à elle que le pus doit sa puissance oxydante. L'auteur ajoute. « La preuve de l'existence, dans les corpuscules du pus, d'une substance présentant des propriétés oxydantes, repose sur de nombreuses observations concernant les oxydations par les tissus animaux. »

Brandeburg en conclut que l'on peut déceler la présence de pus dans l'urine par adjonction de teinture de gaïac seule ¹.

1. Les ferments diastasiques des globules blancs ont été également étudiés par

Vitali, Brücke, Carnot, Achalme, Brandenburg, considèrent donc que le pus est capable de bleuir directement le gaïac. Au contraire, M. Linossier dit qu'il faut ajouter à la teinture un peroxyde tel que l'eau oxygénée, ou employer de la teinture vieille. M. Linossier ¹ ne trouve donc dans le pus qu'une *peroxydase*.

M. G. Carrière², MM. Enriquez et Sicard³ arrivent à la même conclusion.

M. Linossier ⁴ n'a, en effet, constaté la réaction avec le gaïac, qu'en faisant agir, sur le pus, la teinture de gaïac ordinaire, c'est-à-dire oxydée, ou en employant de la teinture fraîche, avec une trace d'eau oxygénée. Il semble donc bien que les auteurs qui ont trouvé une oxydase directe dans le pus s'étaient servi de teinture ancienne⁵; et on est en droit de conclure avec M. Linossier qu'il n'existe pas, dans le pus, une oxydase capable de fixer sur la résine de gaïac l'oxygène de l'air, mais un corps capable de transporter sur elle l'oxygène provenant de l'eau oxygénée ou de peroxydes analogues.

La peroxydase rentre dans un des quatre groupes de corps oxydants décrits par M. Bourquelot; le quatrième comprenant les substances oxydantes qui décomposent l'eau oxygénée de telle manière, que l'oxygène, qui se dégage, peut se porter sur des corps en solution dans le liquide, et les oxyder.

M. Linossier a proposé de leur donner le nom de peroxydases, parce qu'ils ont pour fonction de décomposer le peroxyde

Tarchetti. (Ferments diastasiques dans les globules blancs, *Revue Pathol. interne* 1900, p. 345.)

1. Linossier. Contribution à l'étude des ferments oxydants. Sur la peroxydase du pus. *Soc. Biol.*, 1898, 1^{or} avril, t. L, p. 373. Les peroxydases du pus (analyse). *Semaine médicale*, 1898, p. 141.

2. Carrière. Sur la présence d'oxydases indirectes dans les liquides normaux et pathologiques de l'homme. *Soc. centrale de méd.*, 23 juin 1899, p. 234 à 239 et *Soc. Biol.*, 24 juin 1899, t. LI, p. 561.

3. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme. Paris, Baillière, 1902.

4. M. Linossier s'est servi de pus provenant d'une pleurésie purulente.

5. Les réactifs facilement oxydables comme le gaïac, se chargent très rapidement, au contact de l'air, d'eau oxygénée, ou de peroxydes analogues, fait relaté par Bach. (Du rôle des peroxydes dans les phénomènes d'oxydation lente *Monit. Scientif.* 1897.)

d'hydrogène, ou d'autres peroxydes analogues, et de provoquer ainsi des oxydations. Nous avons vu que cette dénomination de peroxydase doit être abandonnée. M. le professeur Bourquelot, au Congrès de Moscou, a désigné les substances oxydantes du quatrième groupe sous le nom de *ferments oxydants indirects*. En effet, comme le fait remarquer M. Bourquelot, le terme de peroxydase paraîtrait indiqué, s'il s'agissait de ferments plus actifs que les oxydases. Or il n'en est rien. Donc, cette dénomination n'est pas conforme à la terminologie généralement adoptée. Les ferments n'oxydent pas les peroxydes, mais sont plutôt des ferments réducteurs, au moins par rapport à ces peroxydes, ceux-ci perdant, en effet, de l'oxygène dans l'acte fermentaire. M. Bourquelot¹ fait, de plus, remarquer qu'il a déjà mentionné que le sérum sanguin renferme une substance analogue à celle que M. Linossier signale dans le pus; d'où il suit que tous les organes, tous les tissus, tous les liquides renfermant du sang ou du sérum sanguin, doivent colorer la teinture de résine de gaïac qui n'est pas fraîchement préparée².

On peut, d'ailleurs, employer d'autres *réactifs* que le gaïac : par exemple la paratoluidine, l'orthotoluidine, la paraphénylènediamine, l'hydroquinone, le pyrogallol, le gaïacol, etc., avec adjonction d'eau oxygénée.

Un demi-milligramme de pus suffit pour obtenir la réaction avec le gaïac et l'eau oxygénée.

Le ferment oxydant indirect du pus semble beaucoup moins sensible à l'action de la température que les diastases en général. En solution acide, il résiste à 120°. La présence d'acides entrave la réaction. Les antiseptiques n'exercent, sur la peroxydase, qu'une faible action. Cependant, le fluorure de sodium, le formol, le sublimé, l'acide cyanhydrique retardent la réaction.

PRÉPARATION DE LA PEROXYDASE. — Si on traite le pus par

1. Bourquelot. Remarques à propos de la communication de M. G. Linossier sur les ferments oxydants. *Soc. Biol.*, 26 mars 1898, p. 373.

2. Bourquelot. *Soc. Biol.*, 1^{er} mai 1897, p. 40 et 10 juillet 1897, p. 687 et 26 mars 1898, p. 373. *Journ. Ph. et Ch.*, 6, t. V, p. 465 et 6, t. VI, p. 426 et Congrès international de Moscou.

quatre volumes d'alcool, il se forme un précipité qui entraîne toute la peroxydase. Ce précipité est épuisé par l'eau chloroformée, à laquelle il cède le principe actif, qu'on peut précipiter à nouveau par l'alcool.

Le pus n'est pas seul à contenir des oxydases; c'est ainsi que M. G. Carrière a trouvé des ferments oxydants indirects dans les *urines* de deux cancéreux, sur quatre, et de deux malades atteints de bronchopneumonie. Chez ces derniers les oxydases indirectes disparurent, comme par enchantement, à la guérison.

L'auteur décela également la présence d'oxydases indirectes, au cours d'une pneumonie franche, et de deux pleuropneumonies. Il a trouvé ces mêmes ferments chez deux épileptiques, six tuberculeux (sur 15 cas examinés), et cinq brightiques (sur 7 cas).

Enfin, la présence d'oxydases dans l'urine ne serait en rapport, ni avec le taux de l'urée, ni avec celui des chlorures, des phosphates ou de l'acide urique. Dans les 3/5 des cas, ce sont les urines albumineuses qui renferment l'oxydase. Il semble qu'il y ait un rapport direct entre la teneur de l'urine en oxydase et celle du sang.

On trouve donc fréquemment, d'après M. Carrière, des *oxydases indirectes dans les urines des états pathologiques, et en particulier chez les brightiques, les tuberculeux à la première et à la deuxième période et chez les sujets atteints d'affections de l'appareil respiratoire.*

M. Carrière rechercha alors les oxydases dans le *sang*. « Le sang d'un homme normal, non coagulé, dit-il, renferme, en grande quantité, des oxydases indirectes. J'ai noté une diminution très nette de ces oxydases dans deux cas d'urémie, de même chez un cardiaque asystolique. »

La quantité d'oxydase indirecte était, au contraire, augmentée dans deux cas d'infections pulmonaires aiguës, dans un cas d'érythème infectieux, dans un cas de tuberculose fébrile à la deuxième période; elle était augmentée de façon considérable dans un cas de paralysie générale.

Enfin, M. Carrière a constaté une énorme proportion d'oxydase dans six *crachats* tuberculeux. Dans un cas de pneumonie, un cas de broncho-pneumonie, deux cas de pleuro-pneumonie, la quantité était aussi très notable. Dans six crachats de bronchite chronique et deux cas de bronchite simple, elle était, au contraire, très faible.

Les *liquides d'ascite* renferment aussi de l'oxydase, mais alors qu'on en trouve beaucoup dans l'ascite cardiaque, il n'en existait que des traces infimes dans un cas d'ascite tuberculeuse.

Les *liquides pleuraux* en contiennent également.

Nous n'insisterons pas sur la méthode employée par Carrière pour déterminer la présence d'oxydase ; disons seulement qu'il emploie l'uréomètre Denigès, qu'il y place le liquide à essayer, additionné d'eau oxygénée, et qu'il lit sur l'échelle l'oxygène dégagé. De plus, pour bien s'assurer qu'on a affaire à un ferment, on porte le liquide à ébullition. Il ne doit plus donner aucune réaction s'il s'agit d'une oxydase.

Dans le même ordre d'idées, MM. Hugounenck et Paviot¹ ont démontré que les tissus de certaines *tumeurs malignes* possèdent la propriété de bleuir *directement* la teinture de gaïac ; ce sont surtout les zones périphériques d'envahissement qui produisent l'oxydation de la manière la plus intense. Ces auteurs émettent l'hypothèse de phénomènes diastasiques. On aurait donc affaire à des oxydases directes, puisque les tissus bleussent ce gaïac, sans l'intervention d'aucun peroxyde.

D'après M. C. Gessard² la formation du *pigment mélanique* dans les tumeurs du cheval, serait due à une oxydase. En effet, la mélanine, ou pigment noir de l'œil et de la peau, a été assimilée depuis longtemps à la mélanine des seiches. La production anormale de mélanine est rare chez l'homme ; elle est

1. Hugounenck et Paviot. Sur les propriétés oxydantes, peut-être dues à des actions diastasiques, de quelques tumeurs malignes. *Soc. Biol.*, 3 avril 1896. t. XLVIII, p. 352.

2. Gessard. Sur la formation du pigment mélanique dans les tumeurs du cheval. *Ac. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1086.

beaucoup plus fréquente chez le cheval, où elle comporte un pronostic beaucoup moins redoutable que chez l'homme. M. C. Gessard a constaté que le mécanisme de la formation du pigment noir est le même chez le cheval que chez les seiches, c'est-à-dire qu'il y a une diastase oxydante agissant sur un chromogène qui est la *tyrosine*.

La tyrosinase est le ferment qui détermine le pigment noir dans divers produits physiologiques tels que la couleur de la peau du nègre, l'encre de seiche, le noir de certains champignons, et dans certaines productions pathologiques telles que les tumeurs mélaniques.

MM. Enriquez et Sicard¹ ont recherché l'existence de ferments oxydants indirects dans divers liquides pathologiques, au moyen de l'eau oxygénée et d'un réactif tel que gaïac, paraphénylènediamine, hydroquinone, pyrogallol, gaïacol. Ils en ont décelé dans les crachats, mais n'en ont pas trouvé dans le liquide céphalo-rachidien de malades sans réaction méningée aiguë. Ils en ont trouvé dans certaines urines pathologiques. Leurs résultats concordent sur ce point avec ceux de M. Carrière.

Enfin terminons en disant que d'après M. J. de Rey Pailhade², le philothion des tissus pourrait passer quelquefois dans les urines. Il y aurait alors une véritable *Philothionurie* qui serait l'indice de la destruction des cellules organiques, au même titre que l'hémoglobinurie est l'indice de la destruction des globules rouges du sang. Le philothion se dissoudrait dans le torrent circulatoire et passerait dans les urines.

2° Les oxydases dans certains états pathologiques. — Certains états pathologiques, qu'on s'entend à désigner sous le nom de *maladies de la nutrition*, sont caractérisés par des augmentations ou des diminutions dans les échanges. Il paraît logique de penser qu'on doit trouver, dans ces différents cas, des modi-

1. Enriquez et Sicard. Les oxydations de l'organisme. Paris, Baillièrre, 1902.

2. J. de Rey Pailhade. Relation entre le philothion, et la thérapeutique. *Soc. Thérap.*, 23 novembre 1904.

fications dans la quantité, ou peut-être dans la qualité des ferments oxydants.

Ce chapitre de la pathologie est encore peu exploré.

LES OXYDASES ET LA GOUTTE. — Jacoby¹ n'a pu trouver dans le foie de veau d'oxydase capable d'oxyder l'acide urique. Au contraire le foie de chien nourri à la viande oxyde fortement ce corps. Le produit de l'oxydation serait l'allantoïne, qu'on retrouve dans l'urine du chien. Richet avait déjà signalé cette destruction de l'acide urique par un ferment. Ces faits sont à rapprocher de ceux observés par Spitzer : en présence de l'air, les extraits de foie et de rate transforment l'adénine et la guanine, et surtout la xanthine et l'hypoxanthine, en acide urique. Ces constatations nous réservent peut-être quelque lumière sur la pathogénie de la goutte. Jacoby avait déjà émis l'hypothèse que *cette affection serait due à une diminution du ferment spécial oxydant l'acide urique*².

LES OXYDASES ET LE DIABÈTE. — Nous avons vu, à propos des ferments glycolytiques, que la destruction du sucre se fait dans l'organisme, grâce à un processus d'oxydation, et qu'il faut, avec grande vraisemblance, assimiler le ferment glycolytique à une oxydase.

Jacoby³ avait déjà démontré que les ferments oxydants du foie et du pancréas oxydent les pentoses ; ce résultat a été confirmé par Blumenthal.

Jacoby rechercha alors les variations du pouvoir oxydant chez les diabétiques et dans diverses affections hépatiques.

Il dressa le tableau que nous donnons plus loin, mais remar-

1. Jacoby. Sur les ferments oxydants du foie et des capsules surrénales. *Z. Physiol. Chem.*, Bd. XXX, Heft. 1 et 2, p. 135.

2. Ce passage est emprunté à l'article de M. P. Moreau sur les oxydases, in *Journal médical de Bruxelles*, (février et mars 1902.)

3. Jacoby. Ueber Oxydationsfermente der Leber. *Archiv. Pathol. Anat. u. Physiol.*, 157, p. 235 à 281, 1899.

Id. Ueber das aldehyde oxydirende Ferment der Leber und Nebenniere. *Z. f. Physiol. Chem.*, Bd. XXX, Heft. 1 et 2, p. 135.

quons, avec M. Moreau¹ que ce tableau ne prouve pas que le manque d'oxydase soit un attribut caractéristique du diabète².

MALADIE	ÉTAT DU FOIE ET DU PANCRÉAS	ACIDE SALICYLIQUE formé en milligrammes.
I. — Diabète et coma . . .	Foie gras. Pancréas atrophie.	105
II. — Diabète et coma . . .	Atrophie brune du foie. Atrophie du pancréas.	70
III. — Diabète et coma. Erysipèle	Nécrose graisseuse du pancréas	60
IV. — Diabète. Coma. Diphtérie. Néphrite	Foie gras. Pancréatite nécrotique hémorrhagique.	55
V. — Vice du cœur. Bronchite néphrite.	Foie muscade.	86
VI. — Pneumonie. Vice du cœur. Infarctus rénal . . .	Foie gras et début de foie muscade.	90
VII. — Cirrhose du foie. . .	Cirrhose hépatique nette.	95
VIII. — Pneumonie avec délire	Foie normal.	80

M. J. Moreau fait, d'ailleurs, remarquer que les oxydations se font normalement chez les diabétiques ; c'est ainsi que chez eux, d'après Naunyn, la benzine se transforme en acide benzoïque, le camphre en acide camphorique ; et d'après Schwartz, la quantité d'acétone oxydée n'est pas moindre chez un diabétique que chez un sujet sain.

En 1901, M. Achard³ démontra l'intérêt clinique qu'il y aurait à étudier les oxydases et les ferments réducteurs du sang et des tissus ; car on est porté, dit-il, à leur attribuer un rôle très important dans les échanges nutritifs. « Malheureusement,

1. Les oxydases. *Journal médical de Bruxelles*, 6 mars 1902, p. 149.

2. Nous empruntons ce tableau de Jacoby à l'article sur les « oxydases » de M. Moreau, *loc. cit.*

3. Achard. Les ferments du sang et leur intérêt clinique. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 17 novembre 1901, n° 92, p. 1093.

ajoute-t-il, la technique qui permettrait de les évaluer chez l'homme sain ou malade, par un procédé clinique, fait encore défaut ».

Certains auteurs assimilent le ferment glycolytique à une oxydase ; il peut donc être utile de savoir mesurer la puissance glycolytique du sang.

« Si la recherche du pouvoir glycolytique dans le sang mort peut offrir quelque intérêt en clinique, dit M. Achard¹, il est encore plus important de connaître l'état de la glycolyse dans tout l'ensemble de l'organisme vivant, car la consommation du sucre s'opère, non pas seulement dans le sang circulant, mais bien dans les tissus. »

Déjà M. Hanriot avait cherché à apprécier le pouvoir glycolique en dosant les produits exhalés par le poumon, après ingestion d'une forte quantité de féculents. Chez le sujet sain, dans les mêmes conditions, l'exhalation d'acide carbonique augmente, parce que la glycose, provenant de la digestion des féculents, est décomposée en eau et en acide carbonique. Au contraire, chez le diabétique, cette augmentation ne se produit pas.

Ce procédé serait, d'après M. Achard d'une exécution trop compliquée pour convenir à la clinique ; au contraire, le moyen qu'il a employé avec M. Émile Weill présenterait une grande simplicité. Il consiste à injecter, sous la peau, une certaine dose de glycose, et à rechercher s'il est éliminé par l'urine ou s'il reste dans l'organisme pour y être utilisé et brûlé. Cette épreuve de la glycosurie, par injection sous-cutanée, donne une idée juste de la glycolyse accomplie dans l'ensemble de l'organisme : elle diffère de l'épreuve classique de la glycosurie alimentaire en ce que, dans cette dernière, tout le sucre traversant nécessairement le foie, le résultat donne surtout des indications sur la glycolyse hépatique. L'homme sain peut supporter l'injection sous-cutanée, de fortes doses de glycose (40 à 50 grammes) sans avoir de glycosurie. Au contraire, le diabé-

1. Ch. Achard. Les ferments du sang et leur intérêt clinique. *Gaz. hebdomadaire de méd. et de chirurgie*, 7 novembre 1901, n° 92, p. 1093.

tique, à qui l'on injecte quelques grammes seulement de glycose, l'élimine aussitôt, et même en élimine plus que la dose injectée. M. Achard pense que la glycolyse est, chez lui, manifestement insuffisante, et cette épreuve, pour le dire en passant, montrerait d'une façon beaucoup plus simple que les calculs comparatifs des ingesta et des excréta, qu'il y a dans le diabète, une insuffisance de la consommation du glycose. Mais les diabétiques avérés ne sont pas les seuls à présenter cette insuffisance glycolytique. On la rencontre également chez les diabétiques guéris, c'est-à-dire chez ceux dont la glycosurie a disparu par l'effet du régime. On la trouve encore chez certains sujets, qui ont quelques-uns des symptômes du diabète, sauf la glycosurie, et qui sont, peut-être, destinés à devenir plus tard glycosuriques. Ce diabète fruste, comme M. Ch. Achard l'a dénommé avec M. Émile Weil, ne serait donc parfois que la phase préglycosurique du vrai diabète¹. Enfin l'insuffisance glycolytique peut, d'après M. Achard, accompagner aussi divers états morbides : affections chroniques, comme la tuberculose avec cachexie, le cancer, affections aiguës, comme la pneumonie, le rhumatisme, etc., au cours desquelles elle constitue² un phénomène transitoire. M. Achard en conclut qu'il s'agit d'un trouble général de la nutrition qui s'observe dans des circonstances très variées.

Le même auteur a constaté, de plus, que ce trouble est spécial à l'assimilation de la glycose, car les autres sucres ne se comportent pas de la même manière³. Parmi ces sucres, il en est que les tissus sont toujours incapables d'utiliser, aussi bien dans l'état de santé que dans celui de maladie : tels sont le saccharose et le lactose qui passent tels quels dans l'urine, lorsqu'on les introduit sous la peau, et qu'ils n'ont pas subi de dédoublement dans l'intestin. Les autres sont directement

1. Ch. Achard et Émile Weil. Diabète fruste. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 18 février 1898, p. 149.

2. Ch. Achard et M. Loeper. L'insuffisance glycolytique étudiée particulièrement dans les maladies aiguës. *Arch. de méd. expér.*, janvier 1901, p. 127.

3. Ch. Achard et Émile Weil. Contribution à l'étude des sucres chez les diabétiques. *Arch. de méd. expér.*, novembre 1898, p. 816.

assimilables par les tissus; tels sont la lévulose et la galactose. Le sang *in vitro*, les tissus *in vivo* en détruisent une proportion variable, mais indépendante du pouvoir glycolytique; l'insuffisance glycolytique n'est pas accompagnée d'insuffisance lévulolytique, et c'est même sur ce fait qu'on s'est fondé pour conseiller l'usage du lévulose aux diabétiques¹.

Cette question si intéressante de la variation de la puissance glycolytique à l'état physiologique et pathologique, a fait l'objet, en Allemagne, des travaux de M. Feinschmidt, (de Charkow)².

En 1902, M. Edmond Fiquet³, étudiant les transformations intracellulaires des résidus alimentaires, admit que les différentes variétés d'arthritisme (diabète, obésité, lithiases) « se rattachent à un défaut d'activité de certains ferments contenus dans les cellules, et qu'on appelle oxydases ». M. Fiquet admet en effet la spécificité des ferments oxydants; il pense que les cellules de l'organisme contiennent des ferments oxydants de nature différente, selon les composés chimiques qu'ils sont destinés à oxyder; en un mot que les oxydases, qui président à la destruction des hydrates de carbone, ne sont pas les mêmes que celles qui doivent oxyder les albuminoïdes ou les graisses. L'existence de cette spécificité a été démontrée pour les ferments hydrolisants, qui agissent, les uns sur les albuminoïdes (trypsine), les autres sur les hydrates de carbone, (amylopsine) ou sur les graisses (synaptase). Le diabète alors résulterait, pour M. Fiquet, d'une insuffisance d'oxydation des hydrates de carbone dans l'organisme, par suite de la diminution d'activité des oxydases qui doivent les détruire⁴.

1. D'après Achard. *Loc. cit.*

2. Feinschmidt. Ueber das Zuckerstörende Ferment in den Organen. *Beitrage zur Chem. Physiol. u. Pathol.*, 4 Bd., 9. u. 10. Heft. 30 mars 1903, p. 510 à 534.

3. *Presse médicale*, mai 1902.

4. M. Edmond Fiquet tient à faire remarquer que cette théorie n'est nullement en contradiction avec les travaux de M. Albert Robin qui prouvent qu'il y a exagération des oxydations dans le diabète. « En effet, dit M. Fiquet par le fait même que les oxydases destinées à brûler la glucose font défaut l'activité des autres se trouve renforcée par compensation. Nous verrons, par la suite, que dans le cas du diabète, il est rare de trouver, dans les urines, des quantités

Si l'on admet que les oxydases de l'organisme sont variées, il vient tout naturellement à l'esprit « que les oxydases qui président à l'oxydation des albuminoïdes et des graisses pourraient aussi faire défaut, et engendrer des troubles analogues à ceux du diabète¹ ». C'est, en effet, ce qui résulte des recherches de M. Fiquet, et cet auteur désigne ce trouble de la nutrition sous le nom de diabète albuminoïde.

MM. Albert Robin et Bardet avaient déjà appelé l'attention sur les troubles de l'organisme qui résultent d'une alimentation carnée trop abondante; et ils ont donné à l'ensemble de ces accidents le nom d'*albuminisme*. MM. Linossier, Barbier, Raffray, etc., ont, de plus, apporté dans les dernières séances de la Société de thérapeutique, de précieux documents qui montrent, avec évidence, que l'abus de l'alimentation azotée peut être la cause de troubles du côté du système nerveux.

Pour démontrer l'insuffisance des oxydases dans le diabète albuminoïde, M. Fiquet² a recherché, dans l'urine, les substances insuffisamment oxydées; et il pense que le coefficient d'oxydation urinaire, c'est-à-dire le rapport de l'azote uréique à l'azote total, peut donner, à ce sujet, des indications précieuses. Cependant ce coefficient ne nous dit pas « si ces matériaux insuffisamment oxydés viennent d'un vice de la désassimilation des nucléoalbumines des noyaux cellulaires, comme dans la goutte et les lithiases, ou s'il s'agit simplement d'un défaut d'activité des ferments oxydants ». Une analyse plus complète des urines peut nous donner des renseignements précis. En effet, il est prouvé par les travaux de Korsel³, d'Horbaczewski⁴, d'Albert Robin, etc., que l'acide urique et les bases xanthiques proviennent de la désassimilation irrégulière des nucléines,

importantes de résidus d'albuminoïdes incomplètement oxydées, lorsque les aliments albuminoïdes n'ont pas été absorbés en grand excès ». (Edmond Fiquet. Le diabète albuminoïde. *Bull. général de Thérap.*, 15 août 1903, p. 212).

1. Edmond Fiquet. Le diabète albuminoïde. *Bull. Soc. Thérap.*, 15 août 1903, p. 213.

2. Fiquet. *Loc. cit.*

3. Korsel. *Deutsche Chem. Gesellschaft.*, t. XXVI et XXVII.

4. Horbaczewski. *Monat. f. Chem.*, t. XII, 1891.

mais on ne connaît pas encore l'origine des bases créatiniques qu'on rencontre, assez souvent en proportion élevée, dans les urines. C'est ainsi, qu'en analysant les urines des malades soumis à son examen, M. Edmond Fiquet a été conduit à doser ces bases créatiniques, et il a pu y observer de grandes variations. Quelquefois, cet auteur n'en trouvait que des traces (diabétiques végétariens), et quelquefois des quantités considérables (déprimés, chlorotiques, artérioscléreux, certains neurasthéniques).

D'après M. Fiquet¹, ces bases pseudocréatiniques proviendraient vraisemblablement de résidus alimentaires qui ont échappé à l'oxydation, puisqu'elles diminuent ou disparaissent lorsqu'on supprime l'alimentation albuminoïde, et que leur constitution est voisine de celle des peptones. Il s'agirait, par conséquent, du passage des résidus alimentaires incomplètement oxydés, à travers les cellules, d'où le nom de diabète albuminoïde, que l'auteur donne à cette affection.

Le même auteur fait remarquer que ces résidus d'albuminoïdes peuvent prendre naissance dans les cellules de deux façons différentes² :

1° Par suite d'insuffisance de combustion des matières dérivées de l'alimentation ;

2° Par vice dans la désassimilation. Mais, quelle que soit leur origine, il existerait toujours, en même temps, un défaut d'oxydation, puisque ces substances passent dans l'urine, alors qu'elles devraient disparaître, en fixant les éléments de l'oxygène, pour se transformer en acide carbonique, eau et urée. Ces résidus d'albuminoïdes sont souvent de véritables poisons : Semmola, Noel, Chattin, etc., attribuent en

1. *Loc. cit.*, p. 215.

2. Il en est de même dans le diabète : la glucose peut provenir soit d'un simple défaut d'assimilation, soit d'un vice de la désassimilation (Munek, Woffmann, Albert Robin, etc.). Dans ce dernier cas, dit Fiquet, l'organisme se charge de composés azotés toxiques qui proviennent de la dislocation des noyaux albuminoïdes ; le reste azoté de cette molécule se retrouve, sous forme de nitrites, composés très toxiques. (Edmond Fiquet. Le coma diabétique et l'intoxication par les nitrites. *Presse médic.*, 2 février 1901. Congrès international de 1900. Section de physiologie.

effet à l'existence de ces composés toxiques la cause de l'urémie.

Pour rechercher les signes de cette insuffisance on peut employer le procédé de Neubauer; mais il est d'une application difficile en clinique.

M. Fiquet se sert de la méthode suivante :

Il prend 5 centimètres cubes d'urine, et il y ajoute 10 centimètres cubes du réactif suivant :

Acide phosphomolybdique cristallisé.	1	gramme.
Acide chlorhydrique à 1,18	25	—
Eau distillée.	15	—

Il laisse déposer, et apprécie le poids du résidu. Souvent même, il emploie des tubes à essais, préalablement gradués, et analogues au tube d'Esbach qui servent au dosage de l'albumine, pour apprécier volumétriquement la hauteur du dépôt produit.

Lorsque ce précipité est assez abondant, il devra être considéré comme pathologique.

On voit combien est importante cette question, encore à peine ébauchée, des oxydases dans les états pathologiques. Elle est, en effet, grosse de conséquences thérapeutiques. Les produits incomplètement oxydés sont toxiques. Il est donc nécessaire de prescrire aux malades des substances capables d'augmenter les oxydations, afin d'amener la combustion complète des produits toxiques, et partant de les rendre inoffensifs.

On peut remplir ces indications en administrant différents corps, dont les plus importants sont les oxydases et les solutions colloïdales métalliques.

Ceci nous amène à étudier l'action physiologique de ces agents catalytiques.

CHAPITRE II

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES OXYDASES ET DES RÉDUCTASES

Cette question est toute nouvelle ; elle est encore à l'étude. La découverte des diastases a éclairé d'une vive lumière la question, si obscure jusqu'alors, des processus chimiques intracellulaires. C'est ainsi que les diastases oxydantes permettent, à la température ordinaire, la combinaison avec l'oxygène des substances alimentaires introduites dans l'organisme.

C'est à Payen et Persoz que revient l'honneur d'avoir découvert le premier ferment soluble, la *diastase*, qui transforme en sucre plus de 2 000 fois son poids d'amidon.

En 1888, le philothion de Rey Pailhade, puis les oxydases de Bertrand, la lipase de Hanriot, les diastases alcoolique ou zymase de Büchner, sont venus s'ajouter aux ferments hydro-lisants qui seuls étaient connus jusqu'à cette date.

Cette fois, comme dit M. de Rey Pailhade¹, le voile était déchiré, et les procédés physiologiques de la vie apparurent clairement aux yeux de tous.

Les ferments sont, en effet, des agents chimiques compatibles avec les conditions spéciales de la vie, tandis que le chimiste, n'opère que par des procédés violents, et à haute température. Mais les organismes vivants ne dépassent jamais 45° de chaleur, et ne contiennent ni acide azotique concentré, ni permanganate de potassium, etc. Au contraire, l'hydrogénase, l'oxydase, la zymase, etc., agissent à 40°, à doses infinitésimales et avec une énergie qui confond l'imagination.

1. J. de Rey Pailhade. Les ferments solubles et les eaux minérales. *Gazette des eaux*, jeudi 18 décembre 1902, p. 403.

M. H. Arnozan, d'autre part, dit dans son traité de thérapeutique.

« Les échanges chimiques les plus intéressants comme les plus obscurs sont ceux qui se passent entre les médicaments absorbés et les cellules. » La chimie enzymologique va projeter de vives clartés sur ces obscurités. « Une cellule vivante est tout un monde peuplé d'enzymes très variés et en nombre considérable. Des lois harmoniques régissent le rapport entre eux et avec les éléments venus de l'extérieur ; que, par une cause quelconque, un enzyme vienne à disparaître, il naîtra un trouble caractéristique d'une maladie. »

C'est dans l'altération des propriétés des enzymes de cellules que résident les affections les plus difficiles à guérir¹. Ces faits montrent l'importance de la thérapeutique générale cellulaire.

On peut considérer une maladie comme le résultat de l'absence ou de l'insuffisance du fonctionnement, ou comme due au contraire, à l'excès ou à l'hyperfonctionnement d'un enzyme.

M. de Rey Pailhade² exprime cette idée en disant : « Tout élément histologique renferme plus ou moins abondamment :

« 1° Des matières réductrices, c'est-à-dire capables de fixer de l'oxygène. Le philothion en est certainement une des principales, car il absorbe l'oxygène libre à froid ;

« 2° Des oxydases, autrement dit des matières chargées de faciliter l'oxydation des substances réductrices précédentes. Ces oxydases jouent le rôle d'agents intermédiaires entre l'oxygène, l'air extérieur, et les matières qui, en s'oxydant définitivement, entretiennent la chaleur et la vie des cellules.

« On peut donc concevoir qu'il existe des affections, qu'on pourrait appeler hypophilothionie, hyperphilothionie, hypoxydasie et hyperoxydasie. Quand, par exemple, un sujet consomme moins d'oxygène que la normale, sans qu'aucun obstacle

1. J. de Rey Pailhade. *Loc. cit.*

2. J. de Rey Pailhade. Rôle du philothion dans le mécanisme de l'action de médicaments spéciaux de la nutrition. *Bull. de la Soc. de Thérap.*, n° 1, séance du 9 janvier 1901, p. 10.

s'oppose à la pénétration de ce gaz, et que le sang est en quantité normale avec des globules sains, il y a tout lieu de penser, soit à une hypophilothionie, c'est-à-dire une diminution des matières susceptibles d'absorber l'oxygène, soit à une hypoxydasie, autrement dit, diminution des porteurs d'oxygène de la cellule. »

Ces considérations nous conduisent, tout naturellement, à employer en thérapeutique les ferments qui font l'objet de ce travail, c'est-à-dire les oxydases et les réductases.

S'il est vrai que certaines maladies, ou plutôt certains états diastésiques, notamment cette dyscrasie, à laquelle le professeur Bouchard a donné le nom d'« arthritisme », sont dus à l'insuffisance des oxydases, il semblera indiqué de favoriser les oxydations, c'est-à-dire d'aider la nature, en administrant des oxydases. C'est ce qu'a fait Fiquet, en prescrivant des oxydases aux arthritiques. Aider la nature, ne pas la contrarier, toute la thérapeutique se résume en cette formule. Ce sont les préceptes qu'enseigne notre éminent maître Albert Robin. Souvent, une maladie peut guérir seule, et il suffit d'aider la nature. Prenons par exemple, un patient atteint de fièvre typhoïde. Il n'existe pas de remède spécifique contre cette maladie; mais que l'on soutienne le malade, qu'on le place dans de bonnes conditions hygiéniques, et, en général, il guérira. Ces préceptes ont souvent été répétés par notre maître, le professeur Landouzy. Il faut donc aller dans le sens de la *natura medicatrix*. Supposons, une infection : si l'on fait de l'antisepsie, on tue le microbe sans doute, mais on altère également la vitalité de la cellule, qui devait lutter contre l'agent infectieux. On a donc marché contre la nature, on a donc commis une faute thérapeutique. M. Albert Robin dans ses leçons de thérapeutique, cite à ce sujet l'exemple d'un malade entré dans son service pour des accidents de nature syphilitique. Le malade fut, naturellement, saturé de mercure. Puis on donna son exeat au patient, guéri de ses accidents spécifiques. Il allait quitter l'hôpital, lorsqu'il fut pris brutalement d'un point de côté, grand frisson, etc., bref tout le tableau d'une pneumonie

franche aiguë. Comme le malade était saturé de mercure, le pneumocoque aurait dû être sinon détruit, du moins notablement atténué par la présence de cet antiseptique. Il n'en fut rien. La pneumonie fut d'une exceptionnelle gravité, et se termina rapidement par la mort.

Si, au contraire, à un malade atteint d'une infection, on prescrit une médication, qui permette à son organisme de se défendre, et qui soutienne les moyens de défense naturelle, en excitant, par exemple, l'activité des leucocytes, on fera de la thérapeutique véritablement rationnelle. C'est ainsi qu'on agit, somme toute, lorsqu'on emploie les sérums spécifiques contre les infections (sérums antistreptococciques de Marmorek par exemple, etc.). On favorise, comme l'a démontré le professeur Metchnikoff, la formation, dans l'organisme, de corps qui détruiront le microbe et neutraliseront les toxines. Ce qui revient à dire qu'on met l'organisme dans des conditions de défense meilleure qu'avant la médication.

Mais, à propos des ferments oxydants, citons un autre exemple qui appartient également à M. Albert Robin. C'est le phénomène qu'on observe dans la pneumonie. Dans cette maladie, la défervescence est annoncée par une décharge d'acide urique. Si, dans l'urine d'un pneumonique au sixième jour, l'addition d'acide azotique détermine la formation d'un culot de nitrate d'urée, il est vraisemblable, dit M. Albert Robin, que la défervescence se produira au bout de vingt-quatre à trente-six heures. Que s'est-il passé dans l'organisme du malade ? Pour que ce culot de nitrate d'urée se forme, il faut qu'il y ait au moins 45 grammes d'urée par litre, quantité énorme, qui peut même, dans certains cas, s'élever jusqu'à 70 grammes, soit 35 grammes d'azote, chiffre qui correspond à la destruction d'un kilogramme de produits albuminoïdes.

A l'approche de la défervescence, le pneumonique double l'oxygène absorbé, et l'acide carbonique exhalé. Donc la « *natura medicatrix* » augmente les actes de combustion. Or, les métaux et les ferments organiques, agissent dans le même

sens ; le nitrate d'urée provient, ou de l'exsudat, ou de l'augmentation des combustions organiques.

Si l'on recueille, d'heure en heure, l'urine d'un pneumonique, traité par les métaux colloïdaux, on assiste à la formation d'un culot de nitrate d'urée. Prescrire des métaux, c'est donc réaliser la guérison naturelle, puisque la thérapeutique doit aider le malade à se guérir (Hippocrate) et non lutter contre la maladie (Gallien).

Les oxydases, contenues dans les tissus, constituent, aux yeux de certains auteurs, un moyen de défense de l'organisme : on ferait donc en utilisant ces ferments comme médicaments, une thérapeutique parfaitement rationnelle. En effet, les *oxydases* sont capables de *produire l'atténuation ou la destruction de certaines toxines*. D'après M. Portier¹, l'expérience suivante indiquerait l'exactitude de cette opinion :

Dans un flacon, on met :

Solution de trypsine glycinée.	25 centimètres cubes.
Solution de ferment oxydant 1 p. 100	25 — —
Fluorure de sodium	0 gr. 50

Ce flacon est fermé par un bouchon de caoutchouc, à deux trous, dans lesquels on introduit deux tubes de verre, dont l'un plonge au fond du liquide, tandis que l'autre est lié à une trompe d'eau. Au moyen de ce dispositif très simple, le flacon étant placé à l'étuve à 40°, on fait passer un courant d'air qui barbotte dans le liquide après s'être filtré sur de l'ouate stérilisée. Au bout de trois heures d'oxygénation continue, le pouvoir digestif de la solution de trypsine est considérablement atténué. Il est aisé de le constater, en faisant agir cette liqueur sur de petits cubes de blancs d'œufs, coagulés par la chaleur. Ces cubes sont à peine attaqués à 40° par cette liqueur, même s'ils y séjournent deux mois. Au contraire, ils sont très rapidement digérés par la solution de trypsine, additionnée de son volume d'eau distillée, fluorée, à 1 p. 100.

1. Paul Portier. Les oxydases dans la série animale, leur rôle physiologique, p. 103 et 105.

L'atténuation de la trypsine n'a pas lieu, lorsqu'on la soumet pendant trois heures à une oxygénation continue à 40°, en présence de la même solution d'oxydase, mais stérilisée, au préalable, à l'autoclave. Cette atténuation ne se produit pas davantage au simple contact de la trypsine et de l'oxydase, même à la température de 40°. Il faut, pour la provoquer, faire barbotter un courant d'air dans le mélange.

Ce résultat n'est pas sans intérêt, si l'on se rappelle que, d'après certains auteurs, beaucoup de toxines se rapprochent des ferments solubles.

Les oxydases végétales peuvent, peut-être, offrir un moyen rapide et pratique d'atténuer certaines toxines *in vitro*.

En est-il de même des oxydases animales ? Ont-elles le pouvoir d'agir *in vitro* sur les toxines, lorsqu'elles sont mises en liberté par la destruction des leucocytes ? Le fait serait possible, d'après Portier.

Un peu plus tard, d'intéressantes expériences relatives à l'action destructive des oxydases sur les toxines ont été faites par M^{me} Sieber, en collaboration avec le professeur Nencki et M^{me} Schoumow-Simanowski.

M^{me} Sieber a examiné successivement cette action *in vitro* et *in vivo* ; et elle a employé les oxydases d'origine animale et végétale. M^{me} Sieber est partie de ce fait, que les sucs digestifs normaux sont capables de détruire les toxines diphtérique et tétanique, ainsi que le démontrent les expériences qu'elle a faites avec M. Dziergowski et M^{me} Schoumow¹ et avec le professeur Nencki. Ces auteurs, en employant le suc digestif obtenu par le procédé de Pawlow, ont constaté qu'il possède une action destructive intense sur les toxines tétanique et diphtérique. C'est ainsi que 10 centimètres cubes de suc pancréatique sont capables de détruire 10 000 doses

1. Diergowski, M^{me} Sieber et Shoumow. Contribution à l'étude des ferments digestifs sur l'abrine, et de son sort dans le canal gastro-intestinal. *Gazetta Lekarska*, n° 11, 2 au 15 mars, 2^e série, année 36, *Arch. Sciences Biol. Saint-Petersbourg*, t. VIII, n° 1, p. 461-482.

2. M. Nencki, N. Sieber et Shoumow Simanowski. *Centralblatt. fur Bakt.*, Bd. XXIII, p. 840-880.

mortelles de toxine diphtérique, additionnée de bile (dans la proportion de 10 centimètres cubes de suc pancréatique pour 0^{cm}3,03 de bile.) Ce même suc pancréatique était susceptible de détruire 150 000 doses mortelles de tétanotoxine.

D'après ces auteurs, ces phénomènes expliqueraient la faible action de ces toxines, lorsqu'elles sont introduites, dans l'organisme *per os*. On sait quels terribles effets elles produisent, quand elles pénètrent dans l'organisme par voie sanguine. C'est ce qu'ont également constaté d'autres expérimentateurs : Gibier, Ramson, Charrin ont signalé, à plusieurs reprises, que l'introduction de toxine tétanique dans le tube digestif, même à doses énormes, n'est pas nocif pour les animaux; et que, de plus, elle ne leur confère aucune immunité.

M. G. Carrière¹ (de Lille), en 1899, a repris ces expériences, et il est arrivé à des résultats analogues :

1° Dans une première série d'essais, ce savant a constaté qu'on peut introduire, à l'aide de la sonde œsophagienne, dans l'estomac des animaux, et sans amener la mort, des doses énormes de toxine tétanique (soit 40 à 60 centimètres cubes de toxine), alors que la dose mortelle est de 1/1000 de centimètre cube, pour un cobaye de 300 grammes;

2° Les animaux qui ont ingéré cette toxine ne sont pas immunisés ;

3° Leur sérum ne possède aucune propriété antitoxique, qu'il s'agisse d'animaux de même espèce, ou d'espèce différente.

Comment peut-on expliquer ces faits ?

Ramson prétend que la toxine tétanique, introduite par le rectum, en ressort sans être modifiée. D'après M. Carrière, il n'en serait plus de même, lorsqu'on introduit cette toxine par la voie buccale. Si on injecte, en effet, dans l'estomac, 10 centimètres cubes de toxine, et qu'on lie, aussitôt après, le rectum, on reconnaît, le lendemain, que, filtrées et délayées, les matières contenues dans l'appareil gastro-intestinal ne sont pas tétanigènes.

1. G. Carrière. Sur le sort de la toxine tétanique introduit dans le tube digestif des animaux.

La toxine a donc été ou absorbée, ou détruite.

Elle n'est pas absorbée en nature, puisque les animaux ne succombent pas. Elle est donc modifiée ou détruite. Reste à savoir par quels agents. C'est ce que M. J. Carrière a essayé d'établir. Il a constaté que :

1° La Ptyaline détruit *in vitro* la toxine tétanique ;

2° Le suc gastrique, les acides lactique et chlorhydrique l'atténuent sensiblement. D'autre part, MM. Charrin et Lefèvre ont démontré l'action destructive qu'exercent sur la toxine, la bile et le suc gastrique ;

3° La bile ne détruit pas complètement la toxine tétanique. Elle se borne à l'atténuer dans une large mesure ;

4° Il en est de même de la pancréatine ;

5° L'action des microbes intestinaux ne semble pas détruire complètement la toxine ;

6° L'épithélium intestinal, contrairement à ce que pense M. Charrin, ne joue aucun rôle dans la destruction des toxines ;

7° Les oxydases leucocytaires enfin, ne détruisent pas *in vitro* la toxine ; elles se bornent à l'atténuer dans une notable proportion.

C'est donc à l'action modificatrice de tous ces facteurs réunis, qu'on doit attribuer, d'après M. G. Carrière, l'innocuité de la toxine tétanique ingérée et sa destruction dans le tube digestif.

Ces recherches sont à rapprocher de celle de Gamaléia¹. Cet auteur a étudié l'action de quelques ferments solubles sur le poison diphtéritique. La maltine, l'émulsine, l'invertine, n'ont aucune action sur la toxine ; au contraire, la pepsine et la pancréatine la décomposent énergiquement.

De ses recherches, M^{me} Sieber² a déduit que les ferments oxydants pourraient bien exercer une action analogue sur ces toxines. L'expérience a justifié cette ingénieuse idée.

1. Gamaléia, Action des ferments solubles sur le poison diphtéritique. *Soc. biol.*, 20 février 1892.

2. M. N. Sieber. De la destruction des toxines au moyen des peroxydes et

Dans ses essais sur la destruction des toxines par les sucs digestifs, M^{me} Sieber avait remarqué que certaines d'entre elles, comme l'abrine, se prêtent peu à l'action destructive de ces sucs, qu'ils agissent isolément ou simultanément. Or, l'abrine absorbée *per os* est peu toxique. Au contraire, elle produit des effets très actifs si on l'introduit dans l'organisme par voie sous-cutanée. Par conséquent, l'atténuation de l'abrine, lors de son passage dans le tube digestif, n'est pas le fait des sucs digestifs seuls. Cette constatation a amené les auteurs à étudier l'action des oxydases sur les toxines.

I. Action des oxydases animales et végétales sur les toxines.

— M^{me} Sieber a étudié l'influence qu'exercent sur les toxines, ces substances oxydantes, « que les chimistes français désignent sous le nom d'oxydases ». La plupart des auteurs admettent que le fonctionnement de ces substances est indépendant de la vie de la cellule.

La pepsine, la papayotine ne digèrent pas les oxydases¹. Les acides et les alcalis concentrés anéantissent les propriétés oxydantes de ces ferments.

Comme réactif des oxydases, M^{me} Sieber a employé surtout le gaïac. Elle s'est également servi du réactif de Röhmann et Spitzer, du réactif composé d'une solution aqueuse de métatoluidine à 1 p. 100, et de paraphénylènediamine à 1 p. 100, en milieu alcalin. Elle a fait usage aussi d'une solution aqueuse de gaïacol à 1 p. 100, et d'une solution aqueuse, à 1/60, d'acide pyrogallique.

1° OXYDASES ANIMALES. — Pour faire cette expérience, il faut

des oxydases d'origines animale et végétale, 1902. *Arch. des sciences biol. de Saint-Petersbourg*, t. IX, fasc. 2, p. 151 à 170. Travail du laboratoire de chimie de l'Institut Impérial de Méd. expérimentale.

Id. Sur les ferments oxydants. *Wratch gazette*, n° 20, p. 463, n° 4, p. 95, 1902, et Congrès des naturalistes, 20 et 30 décembre 1900 (Saint-Petersbourg).

Id. Destruction des toxines par le bioxyde de calcium et les oxydases animales et végétales. *Arch. des sciences biol. de Saint-Petersbourg*, vol. II, 1901, (analysé in revue générale des sciences). (Pour les ouvrages russes, nous avons utilisé la traduction que nous a faite l'Institut de Bibliographie.)

1. Abelous et Biarnès. *Soc. Biol.*, 1897-1898.

se servir d'organes riches en oxydase, car tous n'en contiennent pas des quantités égales; et prendre des animaux jeunes, parce que leurs tissus possèdent, comme l'ont montré MM. Abelous et Biarnès, un pouvoir oxydant bien plus énergique que ceux des animaux âgés.

On peut extraire les oxydases de ces tissus, en employant des solutions de sels neutres, d'une concentration déterminée, par exemple le chlorure de sodium à 10 p. 100, le fluorure de sodium à 2 p. 100, le nitrite de potassium à 8 p. 100. C'est la méthode indiquée par MM. Abelous et Biarnès.

Slowtsoff¹ se servait d'une solution de chlorure d'ammonium à 6 p. 100, pour extraire l'oxydase de la glande parotide du chien.

M^{me} Sieber a employé les oxydases provenant de la fibrine (ou pour mieux dire, fixées par la fibrine) et de la rate de veau, de la fibrine de porc et de la parotide de chien.

La fibrine des animaux à corne, adultes, ainsi que celle des chevaux, ne renferment pas d'oxydase d'après MM. Abelous et Biarnès. Ce fait est confirmé, par les expériences de M^{me} Sieber. Mais ce qui est particulièrement intéressant, c'est que cet auteur a constaté que la fibrine des chevaux, fortement immunisés contre la diphtérie, renferme des oxydases en assez grande quantité.

Si on extrait cette fibrine, on constate qu'elle détruit, non seulement la toxine diphtéritique, mais encore la toxine tétanique.

2° M^{me} Sieber a employé une *oxydase végétale*, retirée de la racine douce ou noire de *Scorzonera hispanica*, plante qui sert dans l'alimentation. Les expériences de M^{me} Sieber, lui ont démontré que les oxydases végétales détruisent, assez énergiquement, les toxines diphtéritique et tétanique. Ainsi, 10 centimètres cubes d'émulsion de rate ou de fibrine de veau, sont capables de détruire, et très rapidement, 100 à 600 doses mortelles de toxine diphtéritique, et 100 à 200 doses

1. Thèse 1899.

mortelles de tétanotoxine. Les oxydases végétales n'exercent, par contre, aucune action sur l'abrine.

La plupart des expériences de M^{me} Sieber et de ses collaborateurs, relatives à l'action des oxydases sur les toxines, ont été faites avec des mélanges, qui, avant d'être injectés à des cobayes, avaient été maintenus en contact à l'étuve, *in vitro*, pendant plusieurs heures (jusqu'à vingt-quatre heures).

Une autre série d'expériences a permis à M^{me} Sieber de constater le fait suivant : un mélange d'oxydase et de toxine diphtéritique ou tétanique, injecté, aussitôt fait, à des cobayes, ne détermine, chez ces animaux, aucun symptôme morbide.

De plus, M^{me} Sieber a injecté à des cobayes et à des lapins, simultanément dans des parties différentes du corps, la toxine et l'oxydase ; à droite par exemple, une dose mortelle de toxine diphtéritique ou tétanique, et à gauche, une émulsion d'oxydase, sans que la santé de ces animaux ait été en rien altérée.

M^{me} Sieber a constaté, nous l'avons vu, que la fibrine des chevaux immunisés contre la diphtérie contient, en assez grande quantité, du ferment oxydant. La fibrine des chevaux normaux n'en renferme pas. En effet, elle ne bleuit pas la teinture alcoolique de gaïac, mais la coloration bleue apparaît par addition d'eau oxygénée. Elle contiendrait donc, d'après MM. Linossier¹ et Carrière², des oxydases indirectes.

Les extraits de fibrine des chevaux fortement immunisés contre le bacille de Klebs-Loeffer, le streptocoque, le staphylocoque, donnent la coloration bleue avec le gaïac, sans addition d'eau oxygénée ; et ces extraits renferment une oxydase, qui détruit les toxines tétanique et diphtéritique.

D'après M^{me} Sieber, c'est immédiatement après leur préparation, que les oxydases seraient les plus actives. Leur puissance s'affaiblirait ensuite progressivement.

Enfin, les oxydases se conserveraient mieux à la température ordinaire (15 à 20°) et à celle du corps (37°), qu'à des températures basses, mais à la condition toutefois, d'observer avec soin

1. Linossier. *Soc. Biol.*, 1898.

2. Carrière. *Soc. Biol.*, 1899.

toutes les règles de l'asepsie, car la putréfaction, au même titre qu'une température élevée, que les alcalis et les acides concentrés, détruit l'activité des oxydases.

PARTIE EXPÉRIMENTALE. — 1^o *Oxydases animales*. — Parmi les méthodes proposées pour extraire les oxydases de la fibrine, de la rate de veau, ou de la glande parotide de chien, M^{me} Sieber donne la préférence à la technique de MM. Abelous et Biarnès. Elle consiste, nous l'avons vu, à réduire en très petits morceaux, l'organe ou la fibrine dont on veut retirer l'oxydase. On extrait le ferment oxydant de cette bouillie, par une solution de nitrate de potassium à 8 p. 100. Il faut ajouter en excès cette solution, c'est-à-dire une quantité 3 à 10 fois plus forte que celle du tissu employé. Pour éviter la putréfaction, car l'extraction de l'oxydase dure au moins vingt-quatre heures on additionne de chloroforme.

La solution, ainsi obtenue, est filtrée sur une toile, afin d'en séparer les éléments cellulaires. Puis on ajoute, au filtrat, un excès de la solution de nitrate, ce qui détermine la formation d'un précipité floconneux, qui renferme l'oxydase. On recueille le précipité, on le filtre et on le purifie par dialyse.

Le dépôt, précipité par le sulfate d'ammoniaque, peut être conservé à l'état sec, pendant un temps relativement long, sans perdre son activité. On le débarrasse des sels par dialyse, au fur et à mesure du besoin.

M^{me} Sieber fait observer qu'il est indispensable de placer, pendant que s'effectue la dialyse, quelques fragments de thymol dans le tube du dialyseur. En effet, la putréfaction, même au début, modifie notablement les qualités des liquides qui contiennent l'oxydase, si bien que cette dernière perd le pouvoir de donner des réactions colorées et de détruire les toxines.

Ces liquides ont alors une odeur fade et désagréable. Si on y ajoute une petite quantité d'eau oxygénée, ils donnent, avec le gaïac, une coloration bleue intense. Ils renferment donc des oxydases indirectes. Ils n'exercent aucune action sur les toxines.

On peut en conclure avec M^{me} Sieber, que les oxydases indirectes ne possèdent pas la propriété de détruire les toxines.

Si l'on examine le contenu du tube en parchemin du dialyseur, on constate que l'oxydase est surtout localisée dans le dépôt placé au fond du tube. Quant à la partie liquide qui se trouve à la partie supérieure du tube, elle ne contient que des traces d'oxydase. M^{me} Sieber s'est servi pour ses expériences, du contenu du tube dans sa totalité. Elle en prélevait des doses déterminées qu'elle mélangeait ensuite avec des proportions préalablement fixées de toxine de concentration connue.

Lorsque le contenu du dialyseur était trop épais, M^{me} Sieber y ajoutait une solution stérilisée de chlorure de sodium 0,85 p. 100, puis elle broyait, dans un mortier, le précipité jusqu'à ce qu'il fut réduit à l'état émulsion d'assez fine pour passer par l'aiguille de la seringue.

Le précipité qu'on obtient après la dialyse ne renferme pas de sels : il contient l'oxydase. On le recueille sur un filtre, on le lave à l'alcool, à l'éther faible et on le dessèche dans le vide, au-dessus de l'acide sulfurique. Ces extraits secs sont, cependant, moins actifs que les extraits frais. Les réactions colorées, auxquelles ils donnent naissance sont moins nettes, et leur action sur les toxines est moins marquée. Cependant, ces extraits secs gardent pendant longtemps ces propriétés atténuées. Au contraire, sous forme d'émulsion, les oxydases ne se conservent que pendant fort peu de temps, environ trois à quatre semaines ; au bout de ce temps elles perdent peu à peu leurs propriétés destructives sur les toxines et ne donnent plus de réactions colorées.

M^{me} Sieber conservait dans des ballons stérilisés les émulsions qui devaient servir aux expériences. Elle les additionnait de fragments de thymol pour empêcher les infections.

Pour étudier l'intensité de l'action destructive des oxydases sur les toxines, M^{me} Sieber, ajoutait de 0^{cm3},005 à 5 centimètres cubes de ces émulsions à des solutions de toxine, dont elle avait déterminé l'activité par des expériences préalables.

Remarquons que la teneur de ces émulsions, en résidu

sec, varie beaucoup suivant la nature de l'organe qui a servi à leur préparation. Ainsi l'émulsion faite avec la rate est plus riche en résidu sec que celle qui a été obtenue avec de la fibrine. Les dosages du résidu sec ont donné à M^{me} Sieber des chiffres variant de 0,03 à 0,1 p. 100. D'après M^{me} Sieber, il est impossible, « pour le moment, de déterminer les poids respectifs d'oxydase et de matières albuminoïdes contenues dans ce résidu sec. Toutes les émulsions, faites avec des organes d'animaux (rate, parotide, fibrine de sang normal, fibrine des chevaux fortement immunisés contre la diphtérie, fibrine de veau ou de porc) donnent, avec la teinture de gaiac, une coloration qui a toujours sensiblement la même intensité, mais la couleur est toujours moins intense que celle que donnent les oxydases végétales, toutes choses égales d'ailleurs ». Ce sont donc des globulines oxydases qui ont servi aux expériences de M^{me} Sieber. Rappelons que ces ferments sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solutions concentrées de sels neutres.

Les oxydases végétales, en particulier celle de *scorzonera hispanica*, exercent également, sur les toxines, une action destructive. Mais, avant d'injecter à des animaux le mélange d'oxydase et de doses déterminées de toxine, M^{me} Sieber laissait généralement les deux substances en contact à l'étuve, pendant un temps qui variait de quinze minutes à vingt-quatre heures. De ces expériences, M^{me} Sieber conclut que c'est la toxine diphtéritique qui est le plus rapidement détruite par les oxydases. Ainsi, 1 centimètre cube d'émulsion de fibrine suffit à neutraliser 600 doses mortelles de toxine diphtéritique. Mais la même quantité de fibrine n'eut pas le pouvoir de neutraliser 1.000 doses mortelles. Le cobaye, auquel on avait injecté le mélange de 1 centimètre cube d'émulsion de fibrine et de 1000 doses mortelles de toxine diphtéritiques, succomba.

La tétanotoxine offre une plus grande résistance à l'action destructive des oxydases. Ainsi, 1 centimètre cube de la même émulsion de fibrine, n'est capable de neutraliser que 200 doses mortelles de toxine tétanique.

Quant à l'abrine, elle échappe presque complètement à l'action des oxydases végétales : 1 centimètre cube d'émulsion d'oxydase est à peine suffisant, pour affaiblir une seule dose mortelle. Nous pouvons voir, au contraire, d'après le tableau IX que la fibrine provenant d'un cheval fortement immunisé contre la diphtérie, a le pouvoir de détruire, à la dose de 2 centimètres cubes d'émulsion, 200 doses mortelles de tétanotoxine (voy. tableaux VII, VIII, IX).

En même temps, le tableau VIII nous montre que 1 centimètre cube d'émulsion peut neutraliser 600 doses mortelles de toxine diphtéritique.

L'action neutralisante de la fibrine provenant du cheval immunisé contre la diphtérie, n'est pas due à la présence de l'antitoxine retenue par la fibrine. En effet, cette même émulsion de fibrine, qui renferme de l'oxydase, agit également, quoique d'une manière moins énergique, sur la toxine tétanique.

En général, la fibrine des chevaux non immunisés contre la diphtérie, ne contient pas d'oxydase ; elle manquait 9 fois sur 12, d'après M^{me} Sieber. Ce même auteur a examiné, à ce point de vue, la fibrine de 22 chevaux immunisés ; chez tous sans exception, M^{me} Sieber a reconnu la présence de l'oxydase dans la fibrine.

M^{me} Sieber a, de plus, constaté que, chez les chevaux immunisés contre la diphtérie, la quantité d'oxydase semble croître avec le degré de l'immunité. L'oxydase, provenant de la fibrine d'un cheval, dont le sérum renfermait 81 unités antitoxiques par centimètre cube, donnait, avec la teinture de gaïac, une coloration faible. La coloration était plus forte, lorsqu'on se servait de la fibrine d'un cheval, dont le sérum renfermait 120 unités antitoxiques par centimètre cube. La coloration bleue était encore plus intense, lorsque la fibrine provenait d'un cheval dont le sérum renfermait 250 unités antitoxiques par centimètre cube. Pour expliquer ce phénomène, on peut faire deux hypothèses :

TABLEAU VII

	NOMBRE des doses mortelles de toxine injectées.	QUANTITÉ d'émul- sion d'oxydase, en centimètres cubes.	DURÉE d'action d'oxydase sur la toxine diphthérique, avant l'injection à l'animal.	POIDS du cobaye avant l'injection en grammes.	POIDS de l'animal 2 semaines après l'injec- tion en grammes.	OBSERVATIONS
Action de l'oxydase extraite de la rate de veau sur la toxine diphthérique, dont la dose mortelle est de 0,005 cm ³ .						
1	10	5	24 heures	410	480	Après trente jours les animaux res- taient vivants.
2	10	2	24 —	420	470	
3	20	5	24 —	345	400	
4	20	2	24 —	220	245	
5	20	1	24 —	375	395	
6	100	5	24 —	265	290	
7	100	2	24 —	430	455	
8	100	1	24 —	480	505	
9	200	1	24 —	265	290	
10	400	1	24 —	305	375	
11	500	1	24 —	400	415	
12	600	1	24 —	350	380	
13	1000	1	24 —	350		
14	10	2	15 minutes	308	325	
15	10	2	30 —	265	300	
16	10	2	1 heure	315	345	
17	20	2	2 —	295	330	
18	20	2	5 —	400	420	
Action de l'oxydase, extraite de la glande parotide de chien, sur la toxine diphthérique, dont la dose mortelle est de 0,005 cm ³ .						
1	20	2	24 heures	380	440	Au bout de trente jours, tous les animaux sont bien portants.
2	20	1	24 —	245	290	
3	50	0,5	24 —	330	385	
4	60	1	24 —	410	460	
5	100	1	24 —	370	405	
6	200	1	24 —	350	390	
7	400	1	24 —	285	315	
8	10	1	15 minutes	250	280	
9	20	1	30 —	285	320	

TABLEAU VIII

	NOMBRE des doses de toxine injectées.	QUANTITÉ d'émul- sion d'oxydase, en centimètres cubes.	DURÉE d'action d'oxydase sur la toxine diphthérique avant l'injection à l'animal.	POIDS du cobaye avant l'injection en grammes.	POIDS de l'animal 2 semaines après l'injection, en grammes.	OBSERVATIONS
Action de l'oxydase, extraite de la fibrine de veau, sur la toxine diphthérique, dont la dose mortelle est de 0,005 centimètres cubes.						
1	10	2	15 minutes	375	390	Au bout de trente jours, tous les animaux sont bien portants.
2	20	2	30 —	408	448	
3	100	2	4 heures	386	420	
4	200	2	24 —	353	390	
5	400	2	24 —	348	389	
6	600	2	24 —	359	390	
7	800	2	24 —	388	405	
Action de l'oxydase, provenant de la fibrine d'un cheval immunisé contre la diphthérie, sur la toxine diphthérique. Le sérum du cheval renfermait 250 unités antitoxiques par centimètre cube.						
1	10	1	15 minutes	250	280	Tous les animaux se portent bien après 30 jours.
2	20	1	30 —	285	325	
3	100	1	5 heures	275	310	
4	200	1	24 —	305	360	
5	400	1	24 —	310	330	
6	605	1	24 —	350	370	
7	1000	1	24 —	320	»	Mort le 8 ^e jour.
Action de l'oxydase sèche, conservée pendant deux mois (0 65 gr. ont été dissous dans 65 centimètres cubes de solution physiologique de sel marin) dans le vide, sur la toxine diphthérique.						
1	10	2	24 heures	410	440	Tous les animaux se portent bien après 30 jours.
2	20	2	24 —	350	392	
3	100	2	24 —	385	435	
4	200	2	24 —	364	390	
Action de l'oxydase chauffée à l'ébullition, sur la toxine diphthérique.						
1	20	2	24 heures	350	»	Mort le lendemain.
2	10	2	24 —	285	»	Mort le 2 ^e jour.
3	2	2	24 —	300	»	Mort le 2 ^e jour.

TABLEAU IX

	NOMBRE des doses mortelles de toxine injectées.	QUANTITÉ d'émul- sion d'oxydases, en centimètres cubes.	DURÉE d'action d'oxydase sur la tétanotoxine, avant l'injection à l'animal.	POIDS du cobaye avant l'injection, en grammes	POIDS de l'animal 2 semaines avant l'injection, en grammes.	OBSERVATIONS
Action de l'oxydase, extraite de la rate de veau, sur la tétanotoxine. Dose mortelle de la tétanotoxine = 0,005.						
1	10	2	24 heures	425	450	
2	20	2	24 —	325	360	
3	20	2	24 —	335	380	
4	100	2	24 —	430	460	
5	100	2	24 —	520	550	
6	100	2	24 —	485	525	
Action de l'oxydase sèche, conservée pendant deux mois dans le vide (0,65 gr. ont été dissous en 65 centimètres cubes de solution physiologique de NaCl).						
7	10	2	24 heures	310	380	Bien portant.
8	20	2	24 —	390	450	— —
9	100	2	24 —	350	»	Mort le 2 ^e jour.
Action de l'oxydase chauffée à l'ébullition, et provenant de la rate de veau, sur la tétanotoxine.						
10	20	2	24 heures	450	»	Mort le lendemain.
11	10	5	»	550	»	Mort le 2 ^e jour.
Action de l'oxydase extraite de la glande parotide de chien, sur la tétanotoxine.						
12	2	0,1	21 heures	465	495	
13	2	0,5	21 —	370	398	
14	4	0,1	21 —	340	390	
15	10	0,5	21 —	380	425	
16	20	1	21 —	460	490	
17	100	0,5	21 —	490	»	
18	100	0,5	48 —	465	»	
19	100	1	21 —	295	330	
Action de l'oxydase, extraite de la fibrine de veau, sur la toxine tétanique.						
20	10	2	24 heures	450	490	
21	20	2	24 —	385	430	
22	100	2	24 —	320	460	
Action de l'oxydase, extraite de la fibrine d'un cheval immunisé contre la diphtérie, sur la tétanotoxine.						
23	10	2	24 heures	395	435	
24	20	2	24 —	595	650	
25	100	2	24 —	640	680	
26	200	2	24 —	600	620	

Tous les animaux
se portent bien
au bout de trente
jours.

Tétanos léger, guérison.

Bien portant.

Au bout de trente
jours, les ani-
maux sont bien
portants.

Au bout de trente
jours, tous les
animaux se por-
tent bien.

1° Ou bien, l'accroissement simultané de la quantité des oxydases et du degré de l'immunité, n'est dû qu'à une coïncidence fortuite;

2° Ou bien, il existe des rapports directs entre les deux phénomènes.

Mais, lorsqu'on compare la fibrine provenant d'un cheval immunisé à celle d'un cheval normal, on constate un fait très particulier, et qu'il est aisé de mettre en évidence par l'expérience suivante. On prend de la fibrine, obtenue par coagulation spontanée du sang, on la débarrasse des globules rouges et du sérum, on la lave à l'eau, puis on la traite par une solution de nitrate de potasse à 8 p. 100. On l'additionne ensuite de chloroforme, pour éviter la putréfaction, puis on la met à l'étuve. pendant quarante-huit heures et même davantage. Une partie passe alors en solution. Dans cette solution, on constate la présence d'oxydases, lorsqu'on a employé la fibrine provenant des chevaux immunisés. Si on filtre cette solution, et si on ajoute, au filtrat, 2 volumes d'alcool à 65 p. 100, on remarque, lorsqu'on a utilisé la fibrine provenant de chevaux normaux, la production d'un trouble, puis de menus flocons rappelant un précipité albumineux. Ces flocons tombent lentement au fond du vase. Au contraire, dans le liquide, provenant de chevaux immunisés contre la diphtérie, il se forme un précipité filamenteux ou fibrineux, qui ne tarde pas à se rassembler et donne naissance à un amas qui, tantôt surnage, tantôt tombe en bloc au fond du vase. D'après M^{me} Sieber, ce phénomène rappellerait la précipitation, par l'alcool, de la mucine dans les liquides contenant du mucus; il différerait tellement de ce qu'on observe avec la solution de fibrine normale, qu'on pourrait le considérer comme la conséquence d'une propriété chimique particulière, qui appartiendrait aux substances provenant de la fibrine.

La fibrine, provenant d'un cheval fortement immunisé contre la diphtérie, diffère elle-même de celle d'un cheval normal. Elle est moins dense, et elle est beaucoup plus soluble dans la solution de nitrate de potasse à 8 p. 100.

D'après M^{me} Sieber, cette observation demanderait à être corroborée par d'autres expériences comparatives, sur la fibrine des animaux immunisés contre différentes maladies infectieuses. Il y aurait là une voie nouvelle, permettant d'aborder l'étude chimique du mécanisme de l'immunisation. En tous les cas, on ne pourrait dire, pour le moment, s'il existe un rapport direct entre la quantité d'oxydase et le degré de l'immunité.

2° *Les oxydases végétales.* — Contrairement à ce qui se passe pour les oxydases animales, les oxydases végétales peuvent exercer leur action oxydante en milieu acide.

M^{me} Sieber a essayé l'action d'une oxydase végétale sur l'abrine, la toxine diphtérique et la tétanotoxine.

EXPÉRIENCES. — On découpe la racine de *Scorzonera hispanica* en petits fragments, on y ajoute de l'eau, et une petite quantité de chloroforme, et on abandonne le tout, à la température ordinaire, pendant vingt-quatre heures et plus. On sépare ensuite l'extrait aqueux, en filtrant le mélange sur une toile et on extrait l'oxydase, en ajoutant au filtrat du sulfate d'ammoniaque, puis on dialyse pour éliminer les sels. C'est donc le même procédé que pour les oxydases animales. On peut répéter plusieurs fois cette opération. L'oxydase végétale, de même que l'oxydase animale, se trouve en plus grande quantité dans le précipité. Ce dernier a une teinte grise, et donne, avec la teinture de gaïac, la coloration bleue caractéristique. L'action de la chaleur, même peu prolongée, enlève au précipité la propriété de donner des réactions colorées, et de neutraliser les toxines.

Mais la dissolution de l'oxydase nécessite une quantité d'eau considérable. On a donc des solutions très diluées. Pour éviter cet inconvénient, M^{me} Sieber a employé des émulsions provenant directement de la dialyse. Après avoir trituré dans un mortier la partie solide, on obtient, en effet, une émulsion assez fine pour être utilisée dans les expériences ; c'est-à-dire une émulsion qu'on peut mélanger, en différentes proportions, avec des doses déterminées de toxines d'activité donnée.

On laisse en contact à l'étuve, pendant plusieurs heures, (jusqu'à vingt-quatre heures) le mélange d'oxydase et de toxine.

L'émulsion, contenant l'oxydase végétale de *scorzonera hispanica*, est sans action sur l'abrine. Par contre, cette émulsion, à la dose de 2 centimètres cubes, est capable de détruire même 100 doses mortelles de toxines diphtérique et tétanique (Voir Tableau X.)

TABLEAU X

NOMBRE des doses mortelles de toxine injectées.	QUANTITÉ d'émul- sion d'oxydase végétale, en centimètres cubes.	DURÉE du contact de l'oxydase et de la tétanotoxine, avant l'injection à l'animal.	POIDS du cobaye avant l'injection, en grammes.	POIDS de l'animal 2 semaines après l'injec- tion, en grammes.	OBSERVATIONS
Action de l'oxydase végétale, provenant de la racine douce sur l'abrine, dont la dose mortelle est de 0,001 cm ³ .					
10	2	24 heures	360	»	Mort le 6 ^e jour.
50	2	24 —	370	»	— —
100	2	24 —	350	»	— —
500	2	24 —	350	»	Mort la nuit.
Sur la toxine tétanique, dont la dose mortelle est de 0,005 cm ³ .					
10	2	24 heures	400	440	Infiltration; survit.
20	2	24 —	380	410	— —
100	2	24 —	490	535	— —
200	2	24 —	380	»	Mort le 2 ^e jour.
Sur la toxine diphtérique, dont la dose mortelle est de 0,005 cm ³ .					
10	2	24 heures	295	235	Infiltration; survit.
20	2	24 —	400	415	— —
100	2	24 —	356	370	— —
200	2	24 —	340	»	Mort le 3 ^e jour.

CONCLUSIONS. — Les expériences de M^{me} Sieber permettent les conclusions suivantes :

1° Les oxydases, d'origines animale ou végétale, neutralisent les toxines du tétanos et de la diphtérie, mais sont sans action sur l'abrine;

2° L'action destructive des oxydases, vis-à-vis des toxines, se manifeste non seulement *in vitro*, mais dans le corps même de l'animal, auquel on injecte, sous la peau, le mélange de toxine et d'oxydase. Les oxydases sont capables d'exercer leur action sur de petites doses de toxines, même lorsque les deux substances, oxydase d'une part, toxine de l'autre, sont injectées en des points différents de l'organisme;

3° Les émulsions contenant des oxydases ne peuvent détruire les toxines, que si elles sont capables de donner les réactions colorées qui servent à les caractériser. Lorsque la réaction de l'émulsion avec le gaïac est négative, on peut être certain que l'émulsion n'exercera aucune action neutralisante sur les toxines.

MM. Auguste et Louis Lumière et M. Chevrottier¹ ont également cherché à utiliser les propriétés des oxydases artificielles, pour détruire les toxines microbiennes, qui, comme on le sait, sont en général atténuées, ou même détruites par l'oxydation².

Ces auteurs ont fait les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE I. — Ils ont préparé une oxydase artificielle, en ajoutant, à une solution de gélatine à 4 p. 100, du permanganate de potasse, à la dose de 0,25 p. 1 000 ; ce liquide injecté sous la peau s'absorbe bien. Ils ont pris 8 cobayes, qu'ils ont répartis en 4 lots. Les deux premiers cobayes, servant de témoins, ont reçu une injection de toxine tétanique, à la dose de 1/250 de centimètre cube.

Les deux cobayes suivants ont été injectés avec la même dose de toxine, à laquelle on avait ajouté, au moment même de l'injection, 1 centimètre cube d'oxydase artificielle. Pour le 3^e lot, on a injecté la toxine, à la même quantité, sous la peau de l'une des

1. Auguste et Louis Lumière et Chevrottier. Action des oxydases artificielles sur la toxine tétanique. *Ac. Sc.*, t. CXXXVIII, n° 10, 7 mars 1904.

2. C'est pendant le cours des essais de ces auteurs que M^{me} Sieber. (*Arch. des Sc. Biol. de Saint-Petersbourg*, t. III, 1901-1902), a publié un important travail sur la destruction des toxines par le peroxyde de calcium et par les oxydases naturelles. Ces travaux ont donc été faits simultanément.

cuisses, puis immédiatement après, l'oxydase sous la peau de l'autre cuisse. Enfin, le 4^e lot a reçu la toxine tétanique seule, dans les mêmes conditions que les témoins, et l'oxydase n'a été injectée qu'à l'apparition des contractures.

MM. Lumière et Chevrotier ont constaté que les témoins sont morts en trente-sept et trente-huit heures, tandis que les cobayes, qui avaient reçu la toxine et l'oxydase mélangées avant l'injection, ne sont morts, le premier qu'au bout de six jours, le deuxième qu'au bout de onze jours.

Pour les cobayes du 3^e lot, la survie a été encore très notable; l'un est mort au bout de cinq jours, et l'autre en six jours. Les deux cobayes du 4^e lot, n'ayant reçu le composé manganique que tardivement, ont encore vécu quatre jours, c'est-à-dire cinquante-huit heures, environ, de plus que les témoins.

EXPÉRIENCE II. — Dans ce deuxième essai, répété dans des conditions analogues, les témoins sont morts cinquante-six et cinquante-sept heures après l'injection de la toxine; tandis que la survie a été très notable pour les animaux traités par l'oxydase. Les cobayes, ayant reçu successivement la toxine et l'oxydase non mélangées, sont morts, en effet, l'un quatre jours, l'autre cinq jours après l'injection. Le mélange de la toxine et du composé manganique n'a déterminé, dans cette expérience, la mort des animaux auxquels il a été injecté, qu'au bout de six et sept jours. Enfin, on a constaté dans cette série, qu'en laissant en contact pendant six heures le mélange d'oxydase et de toxine avant de l'injecter, les cobayes ne mouraient que dans un délai de sept et neuf jours.

EXPÉRIENCE III. — Le substratum gélatineux utilisé dans le cas précédent a été remplacé, dans cette expérience, par la gomme arabique au même titre, toutes les autres conditions expérimentales restant les mêmes. Les résultats ont été identiques à ceux des expériences précédentes.

EXPÉRIENCES IV et V. — Dans ces expériences, les auteurs ont remplacé le manganèse par le fer, à même dose, sous forme

de sulfate ferreux (Expérience IV), et de chlorure ferreux (Expérience V). Les résultats ont été les mêmes que ceux observés précédemment. La mort des animaux traités ne survint qu'au bout de quatre, cinq et six jours, alors que les témoins étaient tués en deux ou trois jours par la toxine tétanique.

MM. Lumière et Chevrottier ont répété ces essais, en alcalinisant et en acidulant l'oxydase artificielle. En effet, l'activité des oxydases est influencée par la réaction du milieu dans lequel elles s'effectuent.

Ces auteurs ont constaté qu'en milieu acide, l'action de l'oxydase, sur les toxines, est beaucoup plus complète. C'est ainsi que, dans certains cas, le mélange acidulé des deux substances a pu être injecté immédiatement après sa préparation, sans que les cobayes traités, aient présenté les moindres signes d'intoxication. Les sels de cérium, de cobalt et de nickel atténuent aussi l'activité de la toxine tétanique¹.

Cette action des oxydases sur les toxines n'a rien qui doive nous étonner. En effet, le professeur Bourquelot et M. Marchadier² ont démontré que certaines substances toxiques, comme la vanilline, sont oxydées non seulement par les oxydases vraies ou directes, mais encore par les oxydases indirectes ou anaéroxydases.

Donc, dans l'organisme, les produits incomplètement oxydés, sont toxiques; pour les rendre inoffensifs, il suffirait de les brûler de façon plus complète.

On peut comparer ces faits à ceux qu'on observe dans une cheminée à combustion lente; il se produit de l'oxyde de carbone très toxique; mais si l'on favorise la combustion complète, on transforme le protoxyde en gaz carbonique, qui est beaucoup moins nuisible.

II. Action des métaux à l'état colloïdal et des oxydases artificielles sur l'évolution des maladies infectieuses. — MM. Albert

1. Lumière et Chevrottier. *Loc. cit.*

2. Bourquelot et Marchadier. Etude de la réaction provoquée par les ferments oxydants indirects (anaéroxydases). *Soc. Biol.*, 3 juin 1904.

Robin et Bardet, ont eu les premiers, l'idée d'appliquer les oxydases et les métaux colloïdaux à la thérapeutique.

« Nous avons pensé, disent MM. Albert Robin et G. Bardet, que les métaux colloïdaux et les oxydases artificielles pourraient favoriser les hydratations oxydoréductrices de l'organisme humain, enrayer ainsi les phénomènes d'infection ou d'intoxication morbides, et, nous avons, de notre côté, étudié l'action des produits préparés suivant la méthode que M. Trillat a indiquée lui-même¹, en comparant cette action à celle des solutions colloïdales de Bredig, des oxydases végétales et de quelques sérums thérapeutiques.

« Après des essais physiologiques sur l'animal, nous avons poursuivi nos recherches en injectant, à un ou deux jours d'intervalle, à des malades atteints de maladies infectieuses, le plus souvent à forme hypertoxique, 5 centimètres cubes de solution métallique, 2 centimètres cubes d'oxydases, 10 centimètres cubes de sérums thérapeutiques, et en observant les résultats obtenus sur la nutrition.

« A. SOLUTIONS MÉTALLIQUES. — Nous avons employé dans 18 cas, des solutions d'*or*, de *palladium*, d'*argent*, de *platine*, dissous dans l'eau distillée, par le moyen de l'étincelle électrique (Bredig).

« La quantité de métal dissous correspondait, au litre, de 6/100 à 12/100 de milligramme, par centimètre cube.

« Or, 18 malades peuvent être ainsi groupés :

« 1° *Argent*. — Une scarlatine, une grippe grave, un ictère grave, un rhumatisme articulaire ;

« 2° *Or*. — Une fièvre typhoïde, trois tuberculoses pulmonaires, une syphilis secondaire ;

« 3° *Palladium*. — Six pneumonies, une pleurésie, une tuberculose pulmonaire ;

« 4° *Platine*. — Une pneumonie.

« Quel que soit le métal employé, les phénomènes restent les mêmes : le chimisme urinaire ou le chimisme respiratoire (celui-ci, quand il a été fait) démontrent une augmentation des échanges organiques, caractérisée surtout par la surproduction d'urée, allant parfois jusqu'à la formation d'un culot de nitrate d'urée dans le verre, lorsqu'on ajoute de l'acide nitrique; l'augmentation de l'acide urique, parfois énorme, et l'apparition d'une quantité croissante d'indoxyle urinaire. Ces phénomènes sont surtout remarquables par leur intensité et leur constance dans les états infectieux graves, et notamment dans la pneumonie.

« *B. OXYDASES NATURELLES.* — Cinq malades (deux pneumonies, deux tuberculoses pulmonaires, une tuberculose avec pneumonie), ont reçu des injections d'oxydases de levures de bière. Les effets furent les mêmes que précédemment, mais avec une intensité plus faible, différence peut-être attribuable à ce que la dose était moindre.

« *C. OXYDASES ARTIFICIELLES.* — Sous ce nom, nous entendons les liquides Trillat¹ qui ont été injectés à raison de 5 centimètres cubes à six malades.

« *Cuivre.* — Une pneumonie, une fièvre typhoïde.

« *Manganèse.* — Deux méningites tuberculeuses, une fièvre typhoïde, une granulie.

« Dans tous ces cas, les phénomènes de métabolisme furent les mêmes que ceux qui ont été indiqués pour l'emploi des solutions métalliques colloïdales, mais singulièrement plus intenses, surtout avec l'emploi du manganèse.

« En résumé, l'administration de préparations susceptibles d'activer les oxydations, chez des malades fiévreux, ou intoxiqués par des toxines bactériennes, a eu pour effet d'augmenter, de façon intense et visible, les échanges, et de les amener à l'oxydation parfaite.

« Le phénomène bien connu sous le nom de crise favorable

1. Trillat. *Loc. cit.*

ou de défervescence des maladies infectieuses, notamment dans la pneumonie, où il est particulièrement net, s'accompagne toujours de la réapparition de l'urée en grande quantité, et de la surproduction d'acide urique, indiquant une poussée leucocytaire importante, et une reprise du travail hépatique. C'est bien ce qui s'observe avec les oxydases naturelles ou artificielles et avec les métaux colloïdaux.

« Ces phénomènes s'accompagnent généralement d'une amélioration plus ou moins durable. Chez les pneumoniques, nous avons souvent constaté une défervescence anticipée et définitive se produisant dès le cinquième ou sixième jour.

« Dans les 2 cas de méningite tuberculeuse traités par la solution colloïdale de manganèse, les phénomènes de métabolisme furent très accentués, et les troubles paralytiques disparurent rapidement, semblant annoncer une amélioration notable des phénomènes infectieux. Ces deux malades furent guéris des phénomènes méningitiques, sans que nous préjugions rien de la lésion tuberculeuse elle-même.

« Il faut également remarquer que les phénomènes observés se rapprochent de ceux qu'on peut obtenir par l'usage de divers sérums.

« *D. SÉRUMS THÉRAPEUTIQUES.* — Nous avons utilisé le sérum antidiphthérique, disent MM. Albert Robin et Bardet, dans trois cas de pneumonie, et le sérum de cheval dans un cas de tuberculose péritonéale avec pneumonie, une fièvre typhoïde simple, une fièvre typhoïde avec pneumonie, une pneumonie franche, une pleuropneumonie.

« Dans tous ces cas, l'analyse urinaire dénote une augmentation notable des phénomènes d'oxydation, avec une poussée leucocytaire, importante surtout chez les pneumoniques, et une surproduction d'indoxyle. Ces deux derniers phénomènes, qui sont très constants, désignent une désintégration cellulaire en rapport avec une active réaction de défense.

« Tous ces faits semblent devoir faire attribuer une action analogue à toutes les préparations capables de rendre complètes

les oxydations organiques, et permettre d'assimiler les oxydases artificielles, de quelque nature qu'elles puissent être, aux sérums thérapeutiques. Ils viennent donc en confirmation de ceux rapportés par MM. Lumière et Chevrotier. »

« Cette similitude d'actions des oxydases naturelles et artificielles, des sérums, des ferments métalliques implique, ajoute M. Albert Robin, une identité, sinon dans leur action physiologique, du moins dans un des modes de l'action physiologique. Cette action est très intense dans les maladies aiguës, minime dans les états chroniques. »

M. Albert Robin¹ a traité 15 cas de pneumonie, par le sérum antidiphthérique, le sérum normal du sang de cheval, le lactosérum de M. R. Blondel, et les réductases extraites de la levure. Il y a eu 13 guérisons et 2 morts, l'une par abcès du poumon et péricardite, l'autre par néphrite pneumococcique. « Dans ces cas, les effets de ces diverses préparations sur les réactions urinaires et sur la température, furent calqués sur ceux des ferments métalliques, avec une intensité maximum pour le sérum antidiphthérique et minimum pour le lactosérum. »

D'après M. Albert Robin, on peut se demander si les divers sérums, ne doivent pas, en partie, leur action aux diastases hydratantes et oxydoréductrices qu'ils renferment. Telle est également l'opinion de M. R. Blondel² qui dit, à propos de l'action du lactosérum dans les pyrexies : « L'abaissement de la température paraît réalisé par l'union de deux actions physiologiques, ayant le même résultat ; celle des ferments oxydants, destructrice des toxines, dont les métaux à l'état colloïdal ont donné un si remarquable exemple ; et celle de l'albumine injectée sous la peau et qui provoque une leucocytose marquée. »

Mais il semble que l'activité du lactosérum soit surtout dû

1. Sur les ferments métalliques, leur action sur le métabolisme, leurs effets dans la pneumonie. *Bull. Ac. Méd.*, 6 décembre 1904, p. 513 à 519

2. R. Blondel. Propriétés physiologiques et thérapeutiques d'un sérum retiré du lait. *Revue thérapeutique*, 1^{er} juin 1903, XIV^e Congrès international de médecine. Madrid, avril 1903.

aux ferments oxydants qu'il contient; son action physiologique est, en effet, analogue à celle des solutions colloïdales métalliques, qui ne renferment pas d'albumine.

« Si l'hypothèse que j'ai émise, dit M. Albert Robin¹, passe à l'état de fait, il faudrait rechercher, si les effets oxydoréducteurs des diastases hydratantes oxydoréductrices, ne sont pas fonction aussi d'un métal, dont il y aurait lieu de déterminer la nature et les proportions.

« S'il était démontré, par des recherches plus nombreuses et plus approfondies, que les effets de ces sérums et des ferments métalliques sur le métabolisme sont identiques, ne serait-il pas préférable d'employer ces derniers, dans le traitement des maladies justiciables de la médication fonctionnelle par oxydoréduction? »

C'est la même idée qu'exprime M. G. Bardet² quand il dit : « Etant connu le rôle important des oxydases dans la chimie cellulaire, on peut croire que toute la thérapeutique des maladies profondes de la nutrition, ces maladies encore inconnues aujourd'hui quant à leur cause réelle, reposera peut-être, un jour prochain, sur l'emploi raisonné des métaux-ferments ou des corps qui les renferment. Toute l'application de l'opothérapie peut reposer sur cette donnée, et si les suppositions, que j'esquisse ici seulement, se vérifient, la pharmacologie se trouvera bien simplifiée, puisqu'il suffira alors d'utiliser judicieusement les métaux colloïdaux. »

M. Netter, à la Société Médicale des Hôpitaux, avait déjà signalé les heureux résultats obtenus par l'emploi du collargol en thérapeutique. Ce fait est intéressant à noter, bien que le collargol ne soit pas un véritable métal colloïdal : en effet, M. Netter attribue les effets thérapeutiques du collargol, non au pouvoir antiseptique de l'argent, mais à un véritable phénomène diastasique. Cet auteur dit, en effet, à propos de l'action thérapeutique du collargol : « Nous croyons qu'il ne

1. Albert Robin. *Loc. cit.*, p. 529.

2. G. Bardet. Aperçu sur l'application des oxydases en thérapeutique. *Bull. générale de Thérapeutique*, 15 mai 1903, p. 703.

faut pas l'attribuer exclusivement aux propriétés antibactériennes de l'argent, comme l'a pensé Crédé. Sans doute, l'argent est un antiseptique, mais les expériences déjà signalées de Brünner, de Cohn et même de Baeyer, semblent établir que sous la forme colloïdale, le pouvoir antibactérien de l'argent est moindre que celui des diverses combinaisons de ce métal. Nous croyons aussi, que l'action empêchante de l'argent colloïdal n'est pas suffisante pour expliquer tous les effets, et nous pensons que, pour une part sans doute beaucoup plus grande, il faut faire intervenir le pouvoir catalytique, analogue à celui des ferments, que présentent les métaux à l'état de division extrême (mousse de platine), ou à l'état colloïdal (métaux colloïdaux), ainsi que l'a déjà exprimé Wenckeback. Cet auteur a, en effet, démontré que le collargol se comporte comme un ferment inorganique, sous l'influence duquel agiraient rapidement les forces curatives ordinairement lentes à entrer en jeu. Il agirait en augmentant les propriétés catalytiques du sang *in vivo*. »

Mais examinons, de plus près, l'action physiologique qu'exercent les sérums (thérapeutiques et physiologiques, le lactosérum de Blondel) les oxydases, les réductases et les métaux colloïdaux.

Pour analyser l'action de ces catalyseurs, il faut étudier successivement l'influence qu'ils exercent sur la nutrition (échanges généraux), sur la température, sur le pouls, et sur la tension vasculaire.

I. ACTION SUR LA NUTRITION (*échanges généraux*). — D'après M. Albert Robin¹ ces effets sont :

1° Une augmentation de l'urée, qui peut dépasser 30 p. 100. Cette élévation du taux de l'urée est variable dans son intensité ; elle est très fréquente, sauf chez les cancéreux avancés et les rachitiques.

2° Une augmentation du coefficient d'utilisation azotée ;

1. Albert Robin. *Bull. Ac. Méd.*, 6 décembre 1904, p. 514.

3° L'augmentation de l'acide urique, qui peut aller jusqu'au triple de la quantité initiale;

4° Une véritable décharge d'indoxyle urinaire.

Ces résultats concordent avec ceux de M. R. Blondel. En effet, d'après cet auteur, l'injection hypodermique quotidienne, de 20 centimètres cubes de lactosérum augmente l'appétit, mais elle détermine, chez le sujet en expérience, une diminution de poids qui peut atteindre jusqu'à 200 grammes après chaque injection.

« En outre, dit M. R. Blondel, l'urine subit des modifications importantes; l'excrétion de l'urée, de l'acide urique, de l'indican et des phosphates est considérablement augmentée. Si les injections sont espacées, l'élimination de l'azote et des phosphates continue, néanmoins, pendant plusieurs jours, à rester supérieure à la normale. Il semble donc que le sérum ait, sur la nutrition, une action marquée, en activant les *phénomènes d'oxydation* et la *désassimilation*. »

Les réductases de levure ont une action analogue. En effet, on a injecté à un tuberculeux des réductases de levure. On employa 2 centimètres cubes d'une solution préparée par M. Bruhat, et dégageant 4 centimètres cubes d'oxygène par centimètre cube de solution. Les injections furent répétées pendant quatre jours. La quantité d'azote total, éliminée pendant ce temps, était de 16^{gr},568 soit 0,318 par kilogramme de poids. La quantité d'urée était de 31^{gr},325, soit 0,602 par kilogramme de poids.

Après injection de 2 centimètres cubes par jour, pendant quatre jours, la moyenne, pendant ce temps, fut, pour l'azote total, de 17^{gr},50 soit, 0,333 par kilogramme de poids, et pour l'urée 35 grammes, et de moyenne 0,666¹.

Si on recherche la manière dont l'azote a été utilisé, on trouve que le coefficient d'oxydation azotée a passé de 88 à 92 p. 100.

Le coefficient d'oxydation du soufre est monté de 85 à

1. Chiffres donnés par M. Albert Robin.

90 p. 100. En même temps, le rapport de l'acide sulfurique conjugué à l'acide sulfurique total est passé de 4,8 p. 100 à 2,4 p. 100.

Autre exemple :

Chez un malade atteint de pleurésie, et traité par 10 centimètres cubes de solution de manganèse, l'urée passa de 32^{gr}040, soit 0,509 par kilogramme de poids, à 33,055, soit 0,525 par kilogramme de poids. En même temps, chez ce malade, le coefficient d'oxydation azotée s'éleva de 86 à 87.

II. ACTION SUR LE CHIMISME RESPIRATOIRE. — Mais, chose étrange, chez ce même malade, tandis que l'urée augmentait, les *échanges respiratoires* diminuaient ; le malade avait en effet, comme ventilation pulmonaire (2 analyses), 167 centimètres cubes et 176 centimètres cubes.

L'acide carbonique produit était de 4,94 et de 5,23 ;

L'oxygène total consommé montait à 6,01 et 6,18 ;

L'oxygène absorbé par les tissus était de 1,06 et de 0,95 ;

La totalité des échanges était de 10,95 et de 11,41.

Deux heures après l'injection, on notait les chiffres suivants :

Ventilation pulmonaire	145
Gaz carbonique produit	3,43
Oxygène total consommé	5,82
Oxygène absorbé par les tissus	2,39
Total des échanges	9,25

Il y a donc diminution dans la quantité d'oxygène consommé total, sans abaissement parallèle de l'acide carbonique formé ; d'où élévation du *quotient respiratoire*.

III. ACTION SUR LA TEMPÉRATURE. — Les oxydases extraites des levures naturelles ou artificielles, les sérums, les métaux colloïdaux abaissent la température dans les pyrexies. La chute de température se fait d'une manière plus ou moins rapide. En particulier, dans la pneumonie, elle est très brusque. C'est simplement la défervescence physiologique, mais qui se fait, grâce à l'intervention thérapeutique, d'une manière plus précoce que si on laissait la maladie évoluer normalement. C'est ce que

montrent les observations de pneumonies citées plus loin.

M. Talamon¹ avait déjà constaté en 1901, les bons effets du sérum antidiphthérique dans la pneumonie : sur 25 pneumoniques, traités du deuxième au cinquième jour, il ne s'est produit qu'un seul décès, celui d'une vieille femme de soixante-douze ans.

Sur 25 patients, après le sixième jour, M. Talamon a relevé 6 décès. D'après cet auteur, c'est la marche *de la température* qui doit servir de guide, pour l'administration du sérum car « chaque injection est suivie, le lendemain matin, d'un abaissement thermique. Si la température continue à décroître le soir, une nouvelle injection est inutile ; si elle remonte dans la soirée, il faut injecter de nouveau 20 centimètres cubes ».

M. Barbier² a également obtenu des résultats dans trois cas de pneumonie, dans lesquels il avait pratiqué des injections métalliques. C'étaient des cas de pneumonie à forme quelque peu migratrice, avec phénomènes généraux accentués et albuminurie. L'injection était suivie, dès le lendemain, d'une chute critique de température.

Les résultats, obtenus par M. Blondel avec le lactosérum sont identiques. En effet, sur 30 malades, tant du service de M. Albert Robin à la Pitié, que des services d'accouchement de la Charité, de la clinique Tarnier et de la Maternité, le sérum, administré à des sujets atteints d'affections variées, et présentant des températures de 39° à 41°, a produit, chez tous, un abaissement thermique. Dans une pneumonie au deuxième jour, dès la première injection, la température s'est abaissée de 41° à 36°,8 ; dans une méningite tuberculeuse, de 39°,5 à 37°,8, dans une fièvre typhoïde, de 41° à 37°,5 ; chez plusieurs malades atteintes d'infection puerpérale grave, de 40° à 38°, 37°, 36°,4.

Les observations du D^r R. Blondel, au nombre de trente, ont porté surtout sur des cas d'infection puerpérale et chirurgicale. Cet auteur a cependant relevé trois cas de pneumonie

1. Talamon. Traitement de la pneumonie par le sérum antidiphthérique. *Soc. méd. des hôp.*, 22 février 1901.

2. Barbier. *Bull. Soc. Thérap.*, 21 décembre 1905.

grave, dont deux à la Pitié et un à la Maternité, dans lesquels la défervescence et l'amendement des signes stéthoscopiques survinrent immédiatement, dès la première injection, au deuxième et au troisième jour de la maladie. Le cas de la Maternité visait une pneumonie massive double, des plus graves, chez une femme à la veille d'accoucher : la température atteignait 40,6. Après une seule injection, la malade était, dès le lendemain, à 36°,4, on percevait des râles de retour, les crachats n'étaient plus rouillés, et le même soir, la température ne dépassait pas 37°; la malade, guérie de sa pneumonie, accoucha, deux jours plus tard, de trois jumeaux. Les vingt observations d'infection puerpérale portent toutes sur des cas graves, où les symptômes infectieux persistaient malgré le curettage, c'est-à-dire sur des cas qui ne laissent, en général, que peu de ressources. M. Blondel n'a compté qu'un seul décès, à la Maternité, celui d'une malade à peu près mourante, et traitée presque *in extremis*; toutes les autres ont guéri, au bout d'un temps plus ou moins long. L'injection du sérum, qui était généralement de 20 centimètres cubes, en deux fois, fut portée à 60 centimètres cubes en trois fois. La température s'abaissait, dès le lendemain, de 1 à 3°, pour remonter, le jour suivant, un peu moins haut. L'état général s'améliorait rapidement, malgré ces grandes oscillations qui ont pris fin, au bout d'un temps variable, par une défervescence brusque et définitive.

IV. ACTION SUR LE POULS. — Le pouls suit, en général, une marche parallèle à la température et on le voit diminuer de fréquence, à mesure que la température se rapproche de la normale.

V. ACTION SUR LA TENSION VASCULAIRE. — L'effet est quelque peu différent suivant les préparations employées; d'après M. Albert Robin, les métaux déterminent une élévation temporaire de la tension sanguine. Selon M. Blondel, le lactosérum amène, au contraire, une diminution de la pression sanguine.

Chez les hypertendus atteignant 20 au sphygmomanomètre

de Gaertner, la pression, après une seule injection de 10 centimètres cubes, tombe en une demi-heure à 14, et même au-dessous ; vingt-quatre heures après, elle n'est encore remontée qu'à 18. Chez un artérioscléreux hypotendu, du service de M. Robin, à la Pitié, la pression, qui était à 10, tomba brusquement à 6 ; en même temps qu'apparaissaient de la lipothymie et des menaces de syncope, qu'il fallut combattre aussitôt avec de l'éther et de la caféine.

Cet abaissement de la pression sanguine est plus ou moins prononcé, il fut constant et durable chez un sujet dont la pression atteignait 22 à l'instrument de Gaertner ; la pression au bout de huit jours était ramenée graduellement à 14, avec un gain quotidien et régulier, de près de 1°, par injection journalière de 1 centimètre cube. L'effet du lactosérum est donc beaucoup plus certain que celui que l'on attribue au sérum de Truncceck, et mériterait d'être utilisé, dans tous les cas où l'on a préconisé ce dernier.

VI. — Enfin, M. Albert Robin a constaté avec M. Emile Weil, qu'à la suite de ces injections, se produisaient de profondes modifications dans *les éléments figurés du sang*.

Donc, il y a identité d'action entre les ferments. Quelle est cette action ? Il y a-t-il destruction de la matière albuminoïde ? On peut le supposer, si on considère les chiffres bruts : en réalité, il y a meilleure utilisation des coefficients azotés ; c'est-à-dire, qu'une plus grande quantité des matières azotées est transformée en urée, produit non toxique. En effet, 88 p. 100 de ces substances azotées sont utilisées. Les 12 p. 100 qui restent sont toxiques. Donc, si on fait monter à 92 p. 100 le coefficient des matières azotées utilisées, on diminue de 33 p. 100 les produits toxiques de l'organisme.

Les substances qui agissent dans ce sens, sont donc des anti-toxiques.

Mais il y a antinomie entre la diminution de l'oxygène consommé total et l'augmentation de l'urée. Cette antinomie n'est qu'apparente. On a considéré, en effet, l'urée comme un pro-

duit d'oxydation de l'albumine, mais le fait n'a pas été démontré. L'urée, d'après le professeur A. Gautier, peut être engendrée par un procédé d'hydratation et d'oxydoréduction. Donc, il n'est pas besoin d'emprunter de l'oxygène à l'air, pour opérer un processus de réduction et il se peut, mais ce n'est là qu'une hypothèse, que les oxydases et ferments analogues, agissent en activant les processus hydratants et oxydoréducteurs. Cette opinion est celle de M. Albert Robin¹.

L'oxygène consommé total se divise en deux parties : celui qui est fixé sur les matières ternaires pour former de l'acide carbonique, et celui qui est fixé par les tissus. Ce dernier a-t-il une influence dans la transformation des albuminoïdes en urée ? C'est probable ; c'est ce qui expliquerait pourquoi l'oxygène, consommé par les tissus, augmente (il triple presque), bien que l'oxygène total diminue.

Si l'hypothèse d'une meilleure utilisation des albuminoïdes est vraie, on peut en conclure que les oxydases favorisent la fixation, sur les tissus, d'une partie de l'oxygène consommé total. Si l'hypothèse est fausse, si c'est celle de la transformation par hydratation et oxydoréduction qui est vraie, c'est que les oxydases augmentent les phénomènes d'oxydoréduction et d'hydratation. Mais ce ne sont là que des théories. L'essentiel est de savoir que les oxydases et métaux colloïdaux sont des antitoxiques puissants.

Enfin, nous voyons, comme le dit M. Albert Robin, « que l'indoxyle urinaire n'est pas seulement engendrée par les fermentations gastro-intestinales, mais qu'elle est encore le témoin des processus organiques d'hydratation et d'oxydoréduction ».

Les métaux colloïdaux sont extraordinairement dilués, et jusqu'à un certain point, on peut comparer avec M. Albert Robin, cette extrême division des métaux à l'état de la matière contenue dans le tube de Crookes : il semble que ce ne soit pas l'or, l'argent ou le platine qui agissent en tant que corps spé-

1. Albert Robin. *Loc. cit.*, p. 515.

cifiques, mais bien de la *matière métallique à l'état radiant*.

Cette action, véritablement catalytique, n'empêche pas l'action spécifique du métal. C'est ainsi que M. Galéotti (de Florence)¹ estime que ces préparations sont particulièrement utiles, dans les cas où le métal exerce une action spécifique sur certains virus, ce qui est le fait du mercure et de l'argent.

On conçoit que des corps simples, comme les métaux, même à dose minime, soient capables d'influencer les réactions chimiques de la nutrition élémentaire, « et il n'en faut pas davantage, dit M. Albert Robin², pour soulever un très petit coin du voile qui obscurcit l'œuvre de la vie, et donner quelque forme encore bien indécise, au vieil emblème de la force vitale. »

MM. Galéotti et Todde³ ont expérimenté, à hautes doses, des métaux extrêmement divisés, électriquement inactifs, tels qu'ils se trouvent dans les solutions colloïdales, préparés par la méthode de Bredig. Les solutions employées ont été celles de platine, or, argent, molybdène, cobalt. Ces autres ont observé des modifications dans les échanges organiques et cellulaires; d'où un dépérissement profond de l'animal et une atrophie cellulaire notable.

D'après MM. Galéotti et Todde, les métaux à l'état colloïdal exerceraient une influence catalytique sur les processus chimiques des échanges. On voit donc, combien serait intense l'action des solutions colloïdales métalliques sur les tissus. On est donc en droit de compter sur une action thérapeutique très marquée.

L'action si énergique de ces métaux, à doses infiniment petites, nous donne peut-être la raison des effets thérapeutiques que possèdent certaines eaux minérales, dont la compo-

1. Galéotti. Comptes rendus de l'Académie médico-physique de Florence. *Lo sperimentale*, année 1854, fasc. 6, 1900, p. 588.

2. *Loc. cit.*, p. 515.

3. Galéotti et Todde. Altération histologique provoquée par les solutions métalliques colloïdales et électrolytiquement dissociées. *Lo sperimentale*, année 1856, p. 341 à 362, 1902.

sition n'explique pas l'activité, mais dans lesquelles M. Garrigou a trouvé des traces de métaux divers.

En effet, d'après cet auteur¹, dans les eaux minérales, les métaux se trouvent combinés à des matières colloïdes spéciales, et constituent ainsi de véritables oxydases naturelles. Cette particularité permet d'expliquer l'action bienfaisante des eaux minérales, sur certains malades ayant subi des affections infectieuses débilitantes, anémiantes, et qui ont diminué le pouvoir oxydant de leurs tissus. Sous l'influence des oxydases naturelles que renferment les eaux minérales, il se produit, chez ces malades, de véritables débâcles d'acide urique et d'urée, qui sont le point de départ de guérisons parfois inespérées.

On pourrait expliquer, de la même manière, l'action si favorable qu'exercent sur la nutrition les décoctions de céréales. MM. Springer² et Adrian³ ont attribué une grande importance à la présence *d'oxydases manganésiennes dans ces décoctions*.

Enfin, terminons en disant que, d'après M. J. de Rey Pailhade⁴, les propriétés thérapeutiques du bleu de méthylène seraient dues au fait que ce corps est un soustracteur d'hydrogène, et agit comme un ferment déshydrogénant.

De ses recherches, M. Albert Robin conclut :

1° « Que les métaux, divisés à l'extrême, sont capables d'actions physiologiques considérables, et hors de proportion avec la quantité de métal employé.

2° « Que ces métaux, agissant à des doses que la thérapeutique considérait jusqu'à présent comme inactives et inutiles, impressionnant profondément des actes chimiques de la vie

1. Garrigou. Etat colloïdal des métaux dans les eaux minérales, oxydases naturelles ; leur action thérapeutique.

2. Springer. L'énergie de croissance et les lécithines dans les décoctions de céréales. Paris, Masson.

3. Adrian. Etude pharmaceutique sur les extraits de céréales. *Bull. soc. Thérapeutique*, 9 décembre 1903, n° 14, séance du 25 novembre 1903, p. 438.

4. Une propriété chimique caractéristique du bleu de méthylène, son application en thérapeutique.

dont les déviations sont conjuguées à de nombreux états morbides, sont probablement destinés à prendre une place importante dans l'arsenal de la thérapeutique fonctionnelle. »

Vu :

Le doyen,
DEBOVE.

Vu :

Le président de thèse,
HUTINEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

OBSERVATIONS¹

OBSERVATION I

Pneumotyphus. — Sérum. — Guérison.

T..., journalier, âgé de 38 ans, entre le 23 mars 1901 à l'hôpital de la Pitié, dans le service de M. Albert Robin (salle Serres, n° 38). Ethylisme avéré (surtout absinthique). Boit moins depuis janvier 1901. Rougeole à l'âge de 4 ans.

On note les symptômes suivants, huit jours avant le début de l'affection : violente céphalée, anorexie, diarrhée légère, vertiges, troubles de la vue et de l'ouïe. Pas de vomissements.

Le 19 mars, le malade travaille au grand soleil.

Le 20 au matin, il est brusquement pris de vertiges, de faiblesse des jambes, et tombe sans perdre connaissance. Douleurs thoraciques très marquées, courbature générale. Epistaxis légère. La diarrhée disparaît. Pas de douleurs dans la fosse iliaque, ni d'oppression.

Le 22 mars, le malade vient à la consultation de la Pitié : on le renvoie. Il revient le 23 ; au moment où il entre, il est pris de vertiges et de faiblesses, et tombe ; on l'admet alors à la salle Serres.

23 mars. — Face congestionnée. Le nez présente des vésicules d'herpès à sa face inférieure ; le corps est brûlant ; pas de sueurs ; céphalée toujours intense ; courbature générale. Deux épistaxis assez abondantes dans la journée. Douleurs le long de la ligne axillaire droite, avec un point maximum à l'aisselle. La douleur irradie vers l'omoplate.

Pas de vomissements. Vertiges. Toux douloureuse suivie d'expectoration assez abondante. Pas de sang dans les crachats. Dyspnée intense.

Percussion normale en avant : très douloureuse en arrière et à droite. Vibrations thoraciques normales. Au sommet de l'aisselle droite, foyer de

1. Ces observations ont été prises dans le service de M. le Dr Albert Robin, qui a bien voulu nous les communiquer. Nous lui adressons nos plus respectueux remerciements.

bronchopneumonie, avec souffle très marqué et des râles crépitants fins, dont quelques-uns prennent un timbre humide. Dans le reste du poumon, râles sibilants de bronchite disséminés un peu partout.

R. = 32 ; P. = 96.

Les urines ont l'aspect des urines typhiques ; louches, avec une notable proportion d'indican et d'albumine. Avec l'acide azotique, on a un diaphragme d'acide urique d'un demi-millimètre d'épaisseur.

Anorexie toujours prononcée. Langue blanche. Ni éructations, ni vomissement, ni diarrhée, ni constipation.

Percussion douloureuse au niveau du creux épigastrique.

Estomac légèrement distendu par les gaz. Tympanisme abdominal. Foie gros, douloureux à la percussion. Rate grosse.

Deux taches rosées et lenticulaires.

T. = 39°3.

24 mars. — T. = 39°5 le matin, et 39°7 le soir.

25 mars. — Le 25 au matin T. = 39°4, et 40°2 le soir.

PRESCRIPTIONS : *Injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval.*
Régime lacté absolu.

Le 26 mars. — T. = 38°6, P. = 88, R. = 28°.

Souffle intense au sommet de l'aisselle droite et des râles muqueux très humides.

Pas de râles de retour.

Urines : mêmes caractères que la veille.

Diarrhée jaune ocre.

Séro-diagnostic, pratiqué le 25 mars, positif : l'agglutination s'est faite lentement.

27 mars. — Urines assez abondantes (1 200 grammes), ne renfermant que des traces insignifiantes d'albumine et un peu d'indican. Diaphragme d'acide urique d'un demi-millimètre d'épaisseur. Sueurs assez marquées,

P. = 56 R. = 20° T. = 36°,4.

Le souffle a presque totalement disparu. Râles humides. Amélioration de l'état général.

29 mars. — Sueurs, 2 litres et demi d'urine, T. = 36°,4.

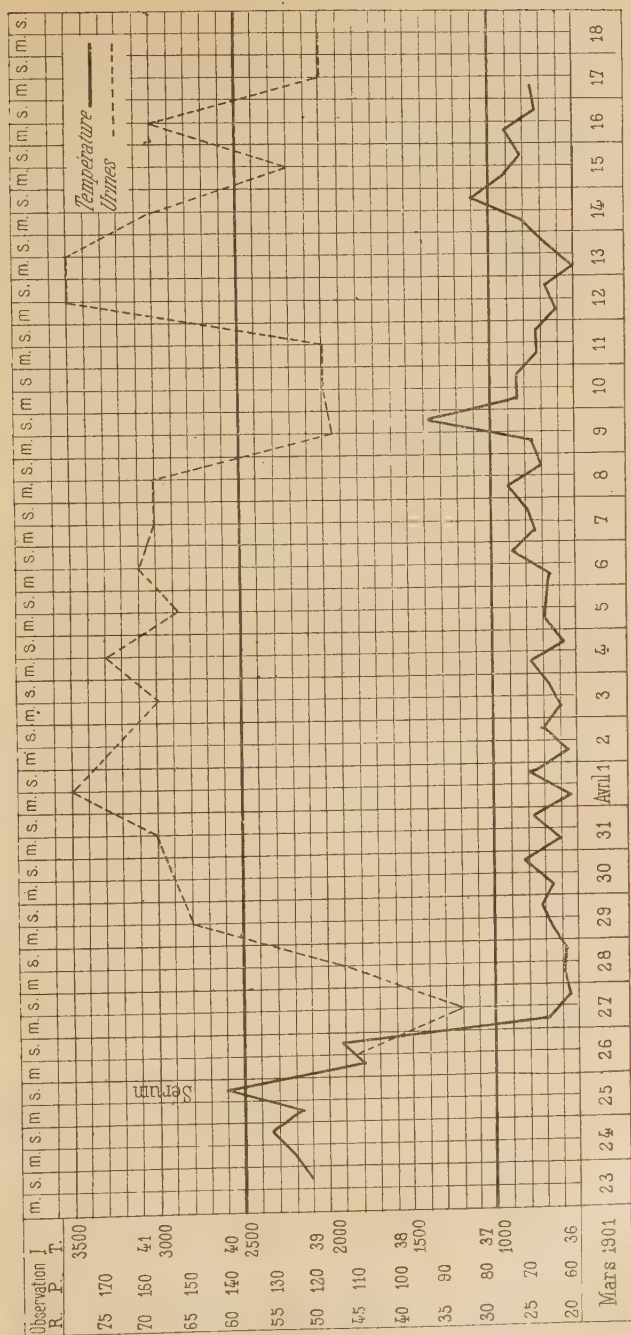
Le souffle a disparu, râles de retour très nombreux. Rate encore grosse.

Le malade se sent mieux et réclame à manger.

30 mars. 2 300 grammes d'urines normales.

Température normale. La diarrhée a disparu. Les râles humides diminuent. Pouls, la langue excellents.

1^{er} avril. — Polyurie abondante (3 000 centimètres cubes). Etat général très bon. Le malade a faim.



2 avril. — Diurèse encore plus considérable (3 500 centimètres cubes).

3 avril. — 3 000 centimètres cubes d'urine. P. = 52.

4 avril. — Etat général excellent, qui persiste le 5 et le 6. 6 avril. 2 600 centimètres cubes d'urine.

7 avril. — 3 200 centimètres cubes d'urine.

8 avril. — 3 000 centimètres cubes d'urine. Encore quelques râles humides dans l'aisselle droite; on nourrit le malade.

9, 10, 11 avril, la quantité d'urine oscille aux environs de 2 000 centimètres cubes; le malade qui, le 10 au soir, a eu une indigestion, est remis au régime lacté.

Du 13 au 20 avril, rien de particulier.

20 avril. — Le malade quitte le service, complètement guéri, avec une diurèse de 2 à 3 000 centimètres cubes d'urine¹.

OBSERVATION II

Pneumonie. — Sérum antidiphthérique. — Guérison.

Le nommé Albert L..., garçon laitier, âgé de 19 ans, entre le 26 mars 1901, à la Pitié, dans le service de M. Albert Robin (Salle Serres, n° 12).

Pas d'antécédents personnels, ni héréditaires. Il a été pris brusquement, le dimanche 24 mars, d'une hémoptysie assez abondante, d'un point de côté gauche, d'oppression et de toux.

26 mars. — Matité complète en arrière, dans toute l'étendue des deux poumons; souffle tubaire, vers la base gauche, presque dans la région axillaire.

Au moment de la toux, on entend des râles crépitants, éclatants.

A droite, quelques râles crépitants fins.

Dans les urines, notable quantité d'albumine; avec l'acide azotique, disque d'acide urique, d'un demi-centimètre.

PRESCRIPTION : *Injection de 20 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.*

Le 29 mars, T. = 37,5. P. = 92.

Le malade se sent mieux.

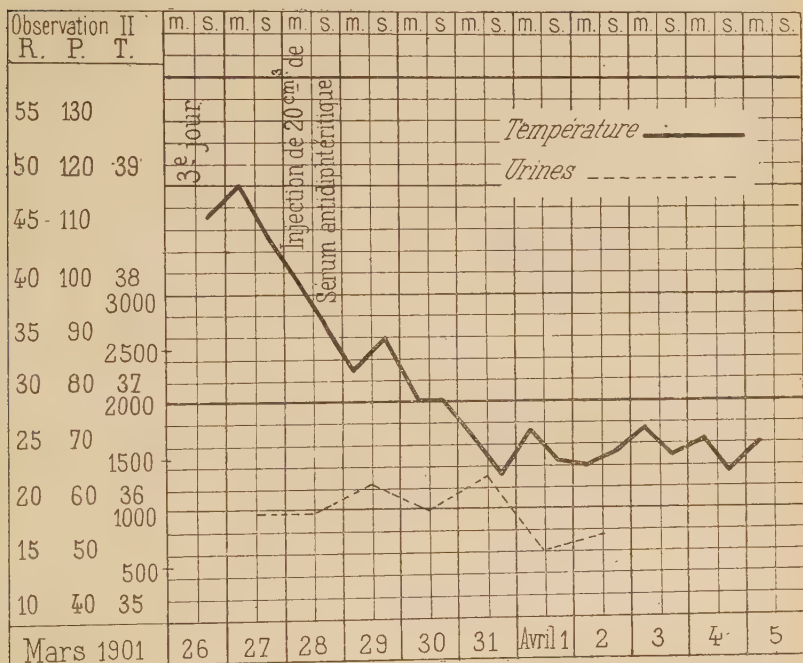
Langue dépouillée. Pas de modification des signes locaux.

1. Il y a eu, comme on voit, rémission de tous les phénomènes objectifs et subjectifs à la suite d'une injection de sérum de cheval, faite le 25 mars, deux jours après l'entrée du malade à l'hôpital, en pleine période aiguë.

Dans les urines, petite quantité d'albumine et beaucoup d'indican. Disque d'acide urique de plus de 1 centimètre d'épaisseur¹.

30 mars. — Léger épanchement pleurétique gauche, derrière lequel on distingue, après la toux, quelques râles sous-crépitaux de retour.

Urines (600 centimètres cubes) : pas d'albumine, un peu d'indican.



Disque d'acide urique de plus de 1 centimètre d'épaisseur.

Etat général bon.

Le 31 mars, la résolution commence.

1^{er} avril. — Râles sous-crépitaux de retour dans tout le poumon.

Urines (1 250 centimètres cubes) : un peu d'indican, pas d'albumine.

2 avril. — L'indican persiste, l'acide urique diminue.

3 avril. — L'acide urique disparaît.

1. Dans cette observation, le traitement n'a pas de valeur décisive. On ne peut lui attribuer la présence de l'acide urique. En effet, la veille de l'injection, il s'était déjà produit un début de défervescence. La décharge d'acide urique qui s'est accentuée après l'injection, ne peut être attribuée, de façon certaine, au sérum. On sait, en effet, que ce phénomène est fréquent au cours de la défervescence de la pneumonie. Toujours est-il que cette quantité d'acide urique représente plus de 1^{re},50 d'acide urique par litre.

5 avril. — Il n'y a presque plus de râles.

6 avril. — Le malade peut quitter l'hôpital, pour aller à Vincennes.

OBSERVATION III

Pneumonie double, guérie par une injection de 20 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.

R. W., ouvrier d'art, âgé de 24 ans, entre le 24 mars 1901 dans le service de M. Albert Robin, à la Pitié (Salle Serres, n° 11).

Antécédents : à l'âge de 7 ans, lupus du nez, qui a duré jusqu'à 13 ans, et s'est terminé par la carie complète du nez. À 22 ans, excès variés, surtout alcooliques. En novembre 1899, dix-huit mois avant son entrée actuelle à l'hôpital, abondante hémoptysie, à la suite de laquelle il a cessé ses excès. Depuis ce temps, il tousse toujours, il a des sueurs nocturnes. de l'anorexie : il a perdu ses forces.

22 mars. — Grand frisson, étouffements, fièvre intense. R. W. s'est soigné chez lui jusqu'au 26 mars.

28 mars (6^e jour de la maladie). — Herpès labial, matité absolue des deux poumons, se présentant en deux blocs. Deux foyers de souffle tubaire, aux bases gauche et droite : le foyer gauche est plus étendu que le droit, et un peu plus élevé, vers l'aisselle.

À la base droite, quelques râles sous-crépitaux.

Urines légèrement albumineuses : peu d'acide urique.

T. = 39°,8. P. = 100.

PRESCRIPTION : Injection de 20 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.

29 mars. — T. = 39°,6 (matin), 38°,4 (soir). P. = 92.

Langue saburrale. Le souffle tubaire reste intense. Pas de râles sous-crépitaux de retour.

Urines. L'albumine a disparu. Disque de 1 millimètre d'épaisseur d'acide urique. Beaucoup d'indican.

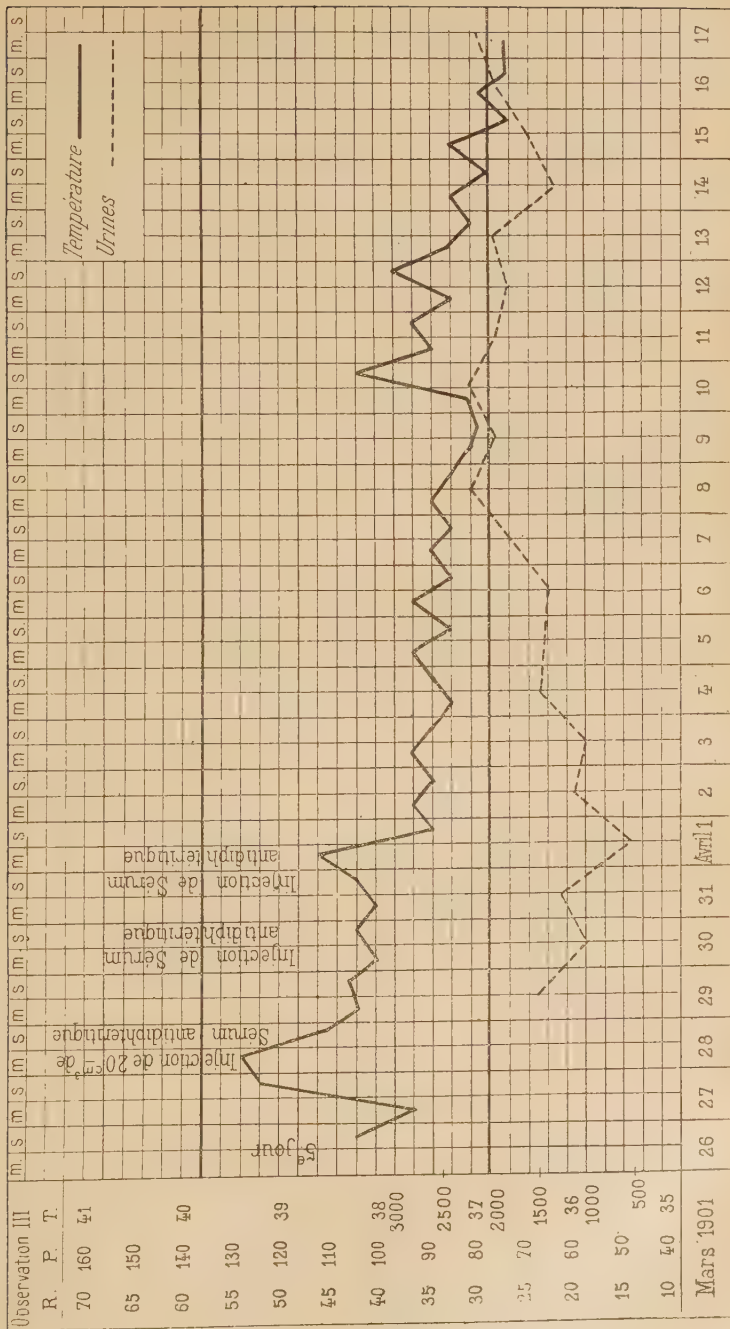
30 mars. — Dyspnée légère.

T. = 38°. P. = 84. R. = 48.

La quantité d'urines reste stationnaire. Disque d'acide urique d'un demi-centimètre. Indican. Urines troubles, avec beaucoup d'urate de soude en suspension : avec l'acide nitrique, il se produit un dépôt d'azotate d'urée cristallisé, formant bientôt culot¹.

Les signes locaux augmentent d'étendue.

1. Ce qui permet de dire que, malgré la gravité des symptômes, le pronostic n'est pas défavorable.



Le souffle gauche s'entend un peu plus haut.

A droite, lame légère d'épanchement pleurétique ; apparition d'une toux quinteuse pleurétique.

PRESCRIPTION : *Injection de 20 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.*

1^{er} avril. — 1 200 grammes d'urine. Disque d'acide urique d'un demi-centimètre d'épaisseur. Pas d'albumine.

Etat général meilleur.

T. = 37,8, P. = 104. R. = 40.

Le souffle, à gauche, est moins fort. Persistance, à droite, du léger épanchement pleurétique ; de même le lendemain.

3 avril. — Au fond du vase, dépôt d'urates de 1 centimètre d'épaisseur. Urines (1 100 grammes) troubles et sédimenteuses. Indican. Disque d'acide urique de 1 centimètre d'épaisseur.

L'épanchement ne s'est pas modifié.

4 avril. — Urines : ni urate, ni acide urique. Indican en abondance.

Le souffle persiste à gauche.

5 avril. — Le malade tousse encore un peu ;

T. = 37°,8. P. = 200°. R. = 48°.

L'épanchement a un peu diminué ; le souffle reste fort à droite.

Le souffle, à gauche, est entendu dans l'aisselle, et jusqu'à l'épine de l'omoplate.

1 600 grammes d'urines limpides ; beaucoup d'indican. Pas d'albumine ni d'acide urique.

6 avril. — La toux pleurétique persiste. Aucune modification des signes physiques de l'épanchement et de la pneumonie.

2 000 grammes d'urines, pas d'acide urique ; moins d'indican.

9 avril. — Le souffle de la pneumonie diminue. Indican moins abondant. Ni albumine, ni acide urique.

18 avril. — Tous les signes stéthoscopiques disparaissent.

23 avril. — Le malade complètement guéri, quitte l'hôpital.

OBSERVATION IV

Pneumotyphus (rechute). — Sérum de cheval. — Guérison.

T..., journalier, âgé de 38 ans, ayant quitté l'hôpital de la Pitié le 20 avril (voir observation I), y rentre le 25 avril 1901, pour une rechute. (Service de M. Albert Robin. Salle Serres, n° 38).

23 avril. — T. = 40°,7.

25 avril. — Gros foyer de pneumonie, au niveau de l'aisselle droite, avec souffle accentué.

Prescription : *Injection de sérum de cheval.*

26 avril. — T. = 36°,8 ; P. = 108 ; 500 grammes d'urine.

27 avril. — P. = 112 ; T. 40°,3 ; 2 000 grammes d'urine.

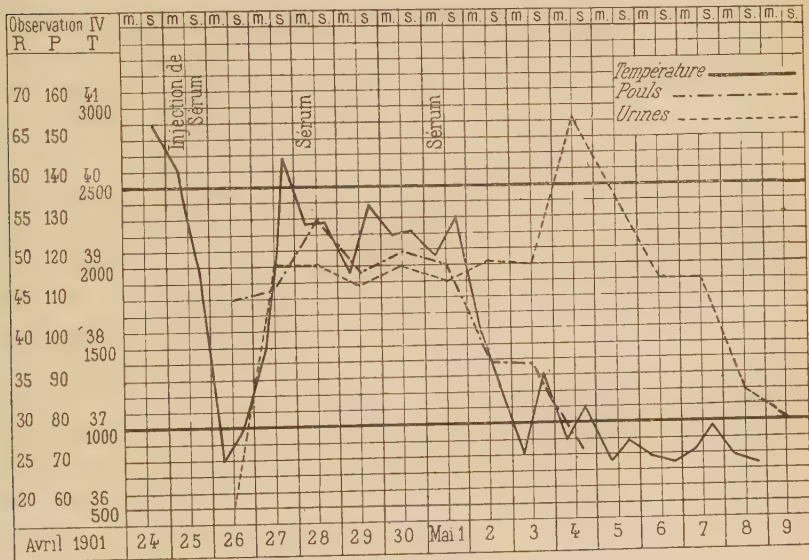
28 avril. — P. = 128 ; 2 000 grammes d'urine ; beaucoup d'albumine ; pas d'indican ; un demi-millimètre d'acide urique.

Prescription : *Injection de sérum de cheval.*

29 avril. — P. = 116 ; R. = 32 ; 1 800 grammes d'urine : beaucoup d'albumine, très peu d'indican ; léger diaphragme d'acide urique.

Le souffle a diminué : râles humides de retour.

30 avril. — P. = 122 ; 2 000 grammes d'urine ; beaucoup d'albumine ;



traces d'indican, diaphragme d'acide urique d'un demi-millimètre d'épaisseur.

A la base du poulmon, râles humides de retour. Le foyer s'est étendu jusqu'au sommet du poulmon, où on entend un souffle.

1^{er} mai. — P. = 120 ; 1 900 grammes d'urine : d'albumine en quantité notable ; un peu d'acide urique et d'indican.

Dans tout le lobe inférieur, la pneumonie est en résolution ; dans le lobe supérieur, le souffle est très étendu.

PRESCRIPTION : *Injection de sérum de cheval.*

2 mai. — P. = 92.

Quelques gros râles de retour, même au sommet.

Il existe quelques signes de réaction locale, au niveau de la piqûre faite la veille.

2 000 centimètres cubes d'urine ; notable quantité d'albumine.

3 mai. — P. = 92.

Température normale ; 2 000 grammes d'urine ; l'albumine diminue ; pas d'acide urique.

Râles humides de retour dans toute la hauteur du poumon.

4 mai. — P. = 76.

2 900 grammes d'urine ; l'albumine a disparu.

5 au 9 mai. — Régression complète de la pneumonie.

5 mai. — 2 500 grammes d'urine.

7 mai. — 1 900 grammes d'urine.

8 mai. — 1 200 grammes d'urine.

8 mai. — 1 000 grammes d'urine.

Le malade sort guéri.

OBSERVATION V

Pneumonie. — Injection de sérum. — Guérison.

M..., âgé de 29 ans, infirmier, entre le 9 mai 1901 à la Pitié. (Service de M. Albert Robin. Salle Serres, n° 42.)

Antécédents : En 1900, choléra nostras.

Le dimanche 5 mai 1901, à minuit, M... est pris d'un grand frisson, accompagné d'un léger claquement de dents, de nausées, et de vomissements peu abondants. T. = 40°.

Lundi 6 mai. — A 6 heures, point de côté violent du côté droit, en dessous et en dehors du mamelon. Visage vultueux : quintes de toux sèche. Anorexie complète, constipation, nausées.

Jeudi 9 mai. — Poussée d'herpès sur la lèvre inférieure et la commissure labiale droite. La toux persiste ; crachats sucre d'orge, peu abondants, visqueux, adhérents au crachoir. Le point de côté a disparu. Dyspnée assez marquée.

Urines foncées et fébriles. Notable proportion d'albumine, un peu d'acide urique et de l'indican.

Dans l'aisselle droite, souffle lointain, léger, aigre, dans une faible étendue.

PRESCRIPTION : *Ventouses sèches.*

Vendredi 10 mai. — Le foyer du souffle a augmenté ; souffle tubaire

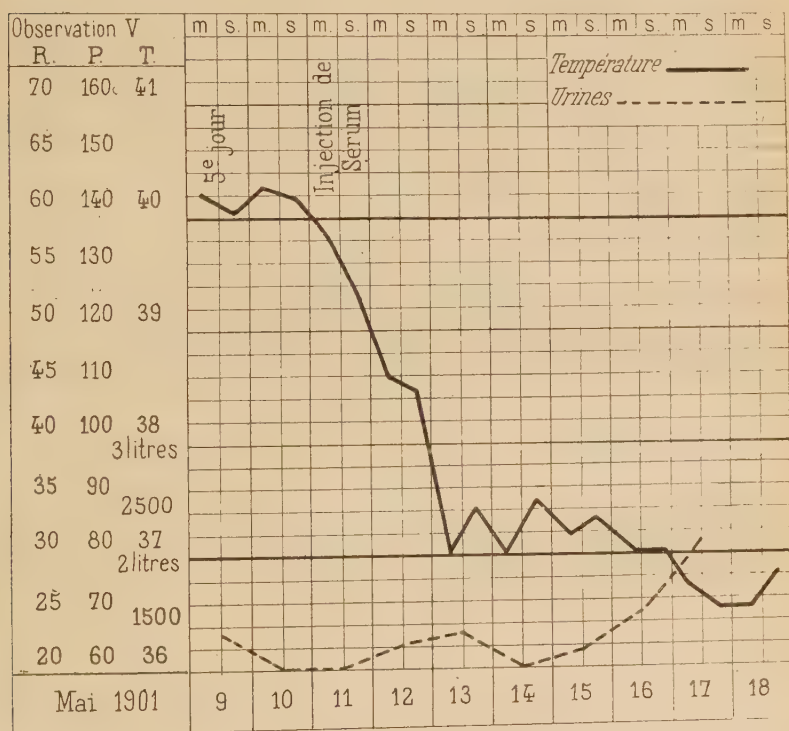
à la partie moyenne du poumon droit et dans l'aisselle. Autour du souffle tubaire, râles sous crépitants.

Samedi 11 mai. — Souffle tubaire très marqué.

PRESCRIPTION : *Injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval sous la peau de l'abdomen : la défervescence se produit immédiatement.*

Dimanche 12 mai. — Amélioration notable. Sensation de bien-être.

Urines, indican, albumine, léger disque d'acide urique.



Lundi 13 mai. — Disparition de tous les signes stéthoscopiques. Pendant la nuit, sueurs très abondantes.

P. = 80.

1250 grammes d'urines rougeâtres, beaucoup d'indican, notable quantité d'albumine. Disque d'acide urique de 1 millimètre d'épaisseur.

Mardi 14 mai. — L'indican persiste, l'albumine a disparu. Disque d'acide urique de 2 millimètres d'épaisseur.

Mercredi 15 mai. — 1100 grammes d'urines rougeâtres et hémaphériques. Indican. Disque d'acide urique d'un demi-centimètre.

Jeudi 16 mai. — 1 000 grammes d'urine. Pas d'acide urique, ni d'albumine; toujours de l'indican.

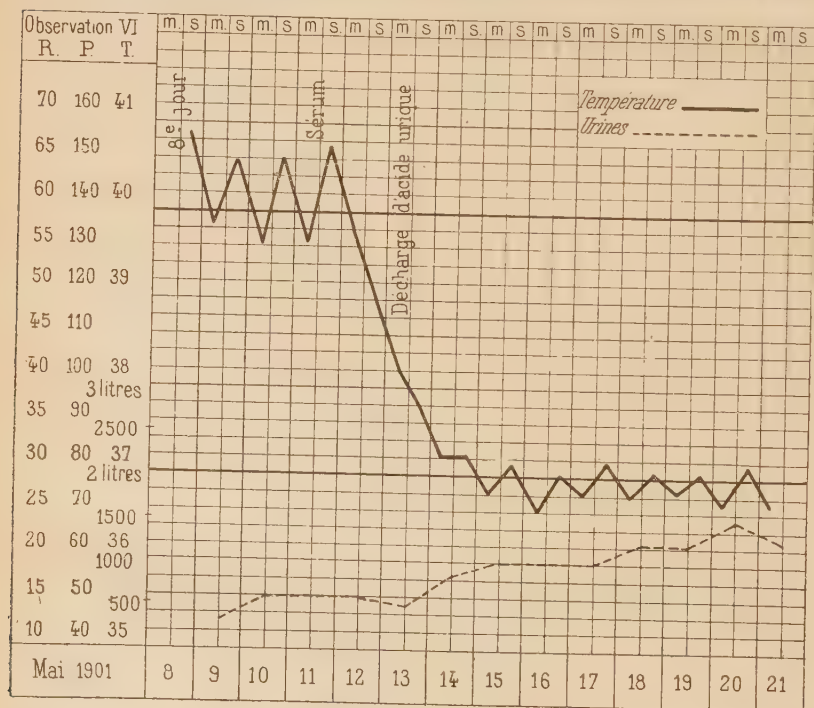
Vendredi 17 mai. — L'indican disparaît.

Le malade sort guéri le 22 mai.

OBSERVATION VI

Pneumonie. — Injection de sérum. — Guérison.

Irma B..., chiffonnière, âgée de 33 ans, entre le 8 mai 1901. Salle Valleix



(lit 3), dans le service de M. Albert Robin, pour une pneumonie franche aiguë.

Antécédents : Fièvre typhoïde, en 1898.

I. B... est sujette à s'enrhumer, mais n'a jamais eu de sueurs profuses nocturnes, ni d'amaigrissement, ni de perte des forces.

La maladie actuelle aurait débuté le 1^{er} mai, par un grand frisson, de la céphalée, et une ascension rapide de température. Un médecin appelé diagnostiqua une pneumonie du côté droit.

8 mai. — T. = 40°,8. Dyspnée marquée. La pommette est rouge du côté droit.

9 mai. — T. = 39°,8. Rémission marquée. Souffle tubaire à la base droite, en arrière; nombreux râles crépitants fins autour du foyer du souffle.

11 mai. — Injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval.

12 mai. — T = 38°,2.

13 mai. — T. = 37°,2 (matin), 37° le soir. P. = 88.

En arrière et à droite, nombreux râles de retour disséminés à la base. Le souffle a disparu. Sueurs profuses le soir et la nuit.

Décharge critique considérable d'acide urique : Disque d'acide urique de 1 centimètre environ d'épaisseur. Beaucoup d'indican, pas d'albumine.

14 mai. — L'acide urique diminue. Encore de l'indican; traces d'acide urique.

16 mai. — Urines normales.

21 mai. — Le malade sort complètement guéri.

OBSERVATION VII

Pneumonie. — Sérum de cheval. — Guérison.

Eugène L... entre le 4 juin 1901. (Salle Serres, lit n° 6), dans le service de M. Albert Robin. Il a eu l'avant-veille (2 juin), un violent frisson.

5 juin (4^e jour de la maladie). — Symptômes de pleuropneumonie à la base droite, avec matité, râles crépitants, et souffle. A la base, les râles sont un peu plus humides. Sueurs abondantes : toux sèche, quinteuse, pleurétique.

Langue saburrale, un peu sèche.

Urines albumineuses et hémaphériques. Disque d'acide urique d'un demi-millimètre, pas d'indican.

T. = 38°. — P. = 72.

PRESCRIPTION : Injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval.

6 juin. — Dans les urines, un demi-centimètre d'albumine, disque de 1 millimètre d'acide urique.

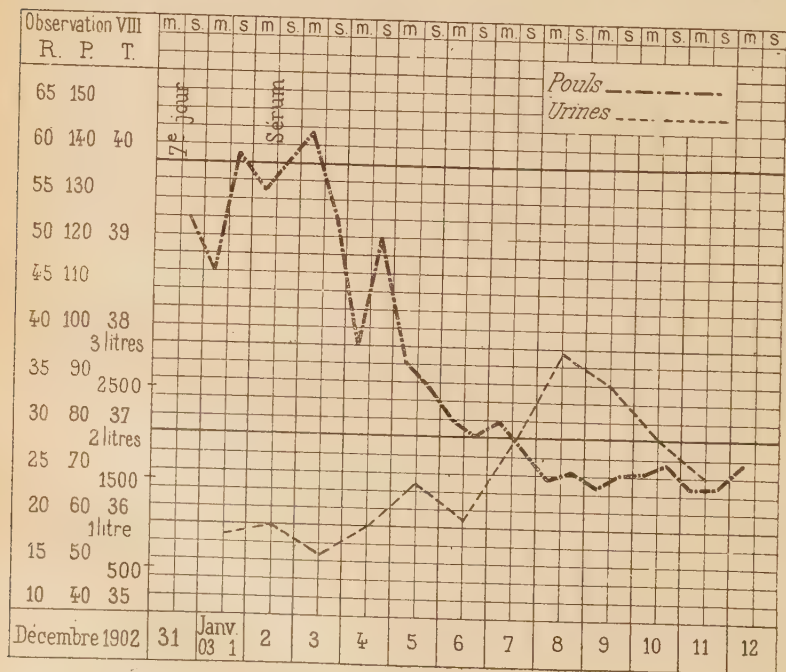
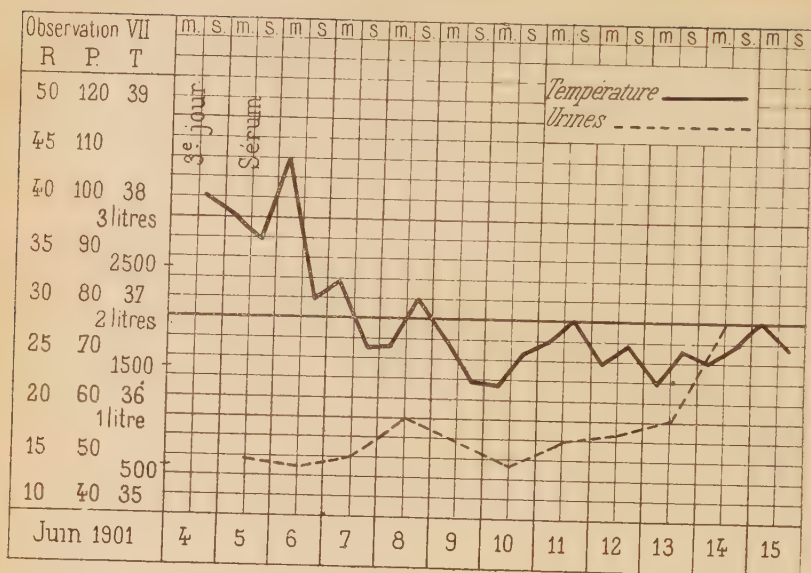
Les râles ont disparu, le souffle a beaucoup diminué. Point de côté à droite.

T. = 38°,6. P. = 100, R. = 24.

7 juin. — L'albumine et l'indican disparaissent.

PRESCRIPTION : Potion à l'oxyde d'antimoine.

8 juin. — Le point de côté disparaît.



9 juin. — Le malade entre en convalescence.

18 juin. — Peut quitter l'hôpital.

OBSERVATION VIII

Bronchopneumonie. — Injection de sérum. — Guérison.

M..., débardeur, âgé de 20 ans, entre le 31 décembre 1901 à la Pitié dans le service de M. Albert Robin. (Salle Serres, n° 6.)

Antécédents : Ethylisme. En 1890, une pneumonie (?) ou une grippe (?). En 1897, une pneumonie (?).

La maladie actuelle aurait débuté par un gros rhume, avec frisson léger et point de côté.

2 janvier 1902. — Symptômes de bronchopneumonie droite : souffle dans l'aisselle ; foyers de bronchopneumonie disséminés dans les deux poumons. L'expectoration n'est pas très caractéristique.

Urines albumineuses. Presque pas d'acide urique.

T. = 92. T. = 40°.

3 janvier. — Amélioration des signes stéthoscopiques. Langue sèche. 1 000 grammes d'urines. L'albumine a diminué des trois quarts. Notable quantité d'indican. Léger diaphragme d'acide urique. Abondant dépôt de phosphates.

T. = 40°, 3. P. = 92.

PRESCRIPTION : *Injection de sérum*. Todd. Quinine.

4 janvier. — Le souffle a disparu. Râles sous-crépitaux de retour et frottements au niveau du point de pneumonie, à droite. Résolution sensible des autres points.

Urines : 1 litre. Coloration normale. Abondant dépôt de phosphates.

6 janvier. — Urines : 1 500 grammes. L'albumine et l'indican ont disparu.

7 janvier. — Défervescence et polyurie (1 500 grammes d'urine aqueuse).

14 janvier. — Le malade quitte l'hôpital. Il ne conserve qu'un léger point de côté.

OBSERVATION IX

Pneumonie. — Sérum de cheval. — Guérison.

G..., âgé de 50 ans, maçon, entre le 4 mars 1902, dans le service de M. Albert Robini, à la Pitié. (Salle Serres n° 4.)

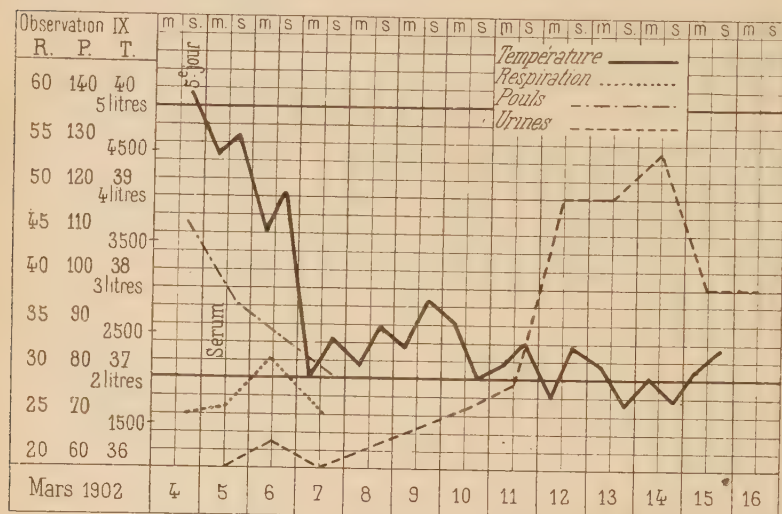
Quatre jours auparavant, G... a eu un frisson court, mais violent, un point de côté à droite, une violente oppression et de la fièvre.

Deux jours après est apparue la toux.

4 mars. — T. = 40°; R. = 24; P. = 122.

5 mars. — A la base droite, gros bloc pneumonique, environné de râles de congestion pulmonaire.

P. = 96; R. = 28; T. = 39°,5 (le matin), et 39°7 (le soir).



Urines hémoglobininuriques. 1 000 grammes; diaphragme d'acide urique; grande quantité d'albumine, formée en grande partie de globuline.

Langue rouge et sèche; crachats hémoptoïques.

Prescriptions : *Injection de 20 centimètres cubes de sérum*, calomel, 0 gr. 40. Tood, et 2 grammes de quinquina. Régime lacté absolu.

6 mars. — Les signes physiques deviennent plus superficiels à la base droite. Souffle lointain, frottements, râles muqueux.

Quelques râles congestifs à la base gauche.

P. = 84; R. = 32; T. = 38°,6 le matin, et 39° le soir;

1 250 grammes d'urines urobilinuriques. Traces d'albumine; indican; diaphragme d'acide urique.

Les crachats sont moins hémoptoïques.

PRESCRIPTION : *Le même traitement est continué, mais sans injection de sérum.*

7 mars. — Le malade ayant déliré la nuit, on supprime l'alcool de la potion. Les signes d'auscultation restent les mêmes, mais sont très atténués.

P. = 80; R. = 25; T. = 37°.

Décharge urinaire (2 litres d'urines; quantité considérable de phosphates). L'albumine a disparu.

PRESCRIPTION : *Même traitement, mais sans alcool.*

8 mars. — Le délire continue, surtout la nuit. Le souffle a disparu; persistance de quelques râles sous-crépitaux.

PRESCRIPTION : *Suppression du précédent traitement; potion de bromure du service.*

9 mars. — État satisfaisant, à part un peu d'agitation.

10 mars. — Bon état général. Encore quelques râles sous-crépitaux. Le bromure est supprimé.

Le 14 mars, le malade peut se lever et manger.

Le 18 mars, le malade sort guéri.

OBSERVATION X

Congestion pulmonaire à foyers disséminés, chez un emphysémateux, avec un foyer principal au sommet droit.

• **Traitement par le sérum de cheval. — Guérison.**

E. R., âgé de 37 ans, employé de théâtre, entre le 11 mars 1902, à la Pitié, dans le service de M. Albert Robin (Salle Serres, n° 42). Il a été pris d'un frisson intense, avec claquements de dents pendant deux heures et demie, et d'un violent point de côté au-dessous du mamelon droit. Pas de toux. L'expectoration qui a fait défaut au début, est survenue à la suite d'une application de ventouses. La dyspnée augmentant, le malade entre à l'hôpital de la Pitié.

Cet homme n'a d'autres antécédents que ceux d'un éthyisme assez marqué.

11 mars. — Urines urobilinuriques et albumineuses. Indican. Léger diaphragme d'acide urique.

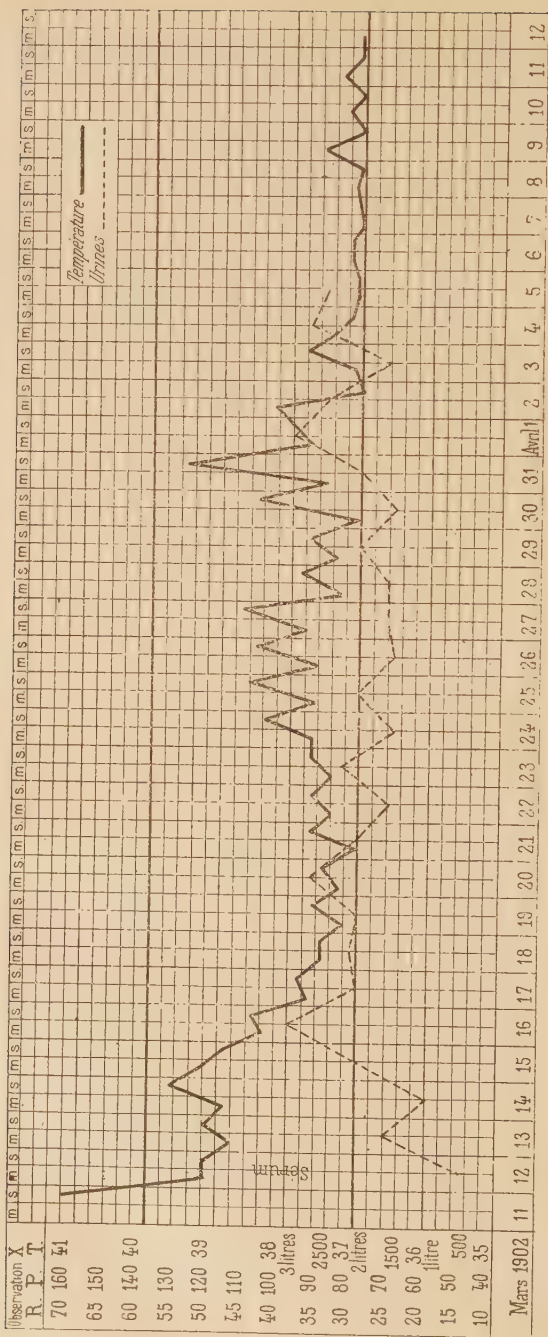
Langue très rouge. Foie abaissé, déborde les fausses côtes.

Gros foyer de matité, à la pointe de l'omoplate droite. Emphysème pulmonaire considérable. Respiration obscure, dans toute l'étendue du poumon; et au sommet droit, en arrière, foyer de râles crépitaux, sans souffle.

Foyers disséminés dans les deux poumons.

En avant, sonorité exagérée au sommet gauche. Au sommet droit, sonorité amoindrie, avec foyer de râles sous-crépitaux.

P. = 104; R. = 32.



Diagnostic : congestion pulmonaire à foyers disséminés chez un euphy-sémateux, avec foyer principal au sommet droit.

TRAITEMENT : *Injection de sérum, et 40 centigrammes de bichlorhydrate de quinine. Le lendemain même, dose de quinine et du calomel.*

13 mars. — Urines, 1 700 grammes. Peu d'indican, mais l'albumine a augmenté. Atténuation des signes locaux.

P. = 88; R. = 28.

14 mars. — Amélioration considérable ; l'expectoration a diminué.

1 000 grammes d'urine. Traces à peine sensibles d'albumine et d'indican.

15 mars. — 2 000 grammes d'urine. Etat général très satisfaisant.

P. = 90; R. = 24.

17 mars. — 3 000 grammes d'urine normale.

18 mars. — 2 100 grammes.

23 mars. — 2 250 grammes.

Pouls plein et fort, de fréquence normale. Le malade qu'on alimentait depuis le 19 mars sort le 12 avril, guéri. Il n'a conservé qu'une légère submatité au sommet droit en arrière.

OBSERVATION XI

Pneumonie. — Lactosérum. — Guérison.

Jean N..., journalier, âgé de 37 ans, entre le 28 octobre 1902, à la Pitié, dans le service de M. Albert Robin (Salle Serres. Lit n° 9). Il a été pris dans la nuit du 25 octobre d'un grand frisson, et d'un point de côté à droite.

29 octobre. — Point de côté et dyspnée; crachats hémoptoïques. Matité à la base du poumon droit. Dans l'aisselle, souffle tubaire. Autour du bloc hépatisé, couronne de râles crépitants. Foyer de congestion vers la partie moyenne du poumon gauche.

Urines albumineuses.

P. = 96, la tension sanguine. T. S. = 14°.

Le diagnostic est pneumonie franche aiguë.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de lactosérum.*

30 octobre. — (6^e jour de la maladie). T. = 38°. P. = 72. T. S. = 14°.

L'injection n'a pas été suivie de frisson.

Les crachats ne sont plus rouillés. Pas de modifications de signes locaux, à part les râles qui sont plus humides. Amélioration de l'état général.

31 octobre. — T. = 39°,5, P. = 92.

Dans les urines, albumine et indican.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de lactosérum.*

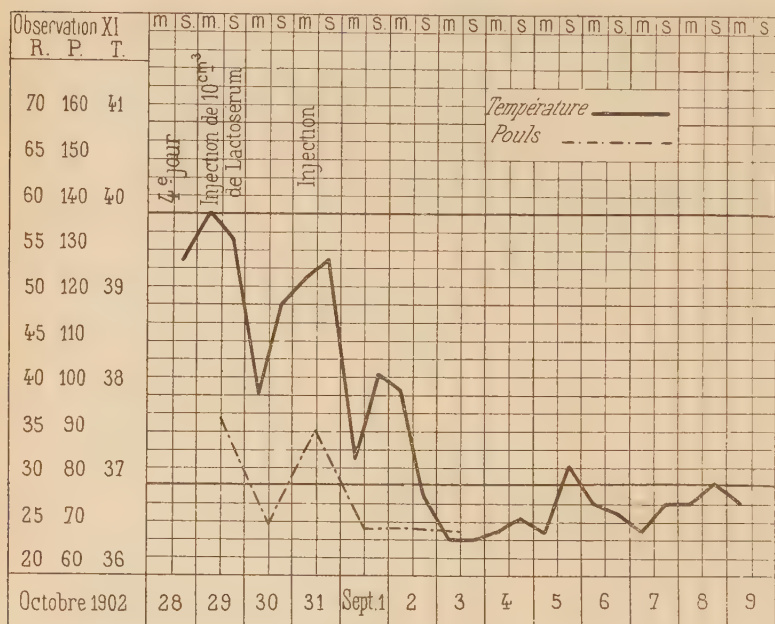
1^{er} novembre. — T. = 37°,3. P. = 68. T. S. = 14°.

Etat général excellent, sommeil satisfaisant.

Urines. L'indican persiste; disque d'acide urique.

Le souffle tubaire a disparu, râles sous-crépitants de retour.

2 novembre. — T. = 38°, P. = 68. T. S. = 12°.



Râles de bronchite des deux côtés de la poitrine. Crachats abricot. Dans les urines, albumine, beaucoup d'acide urique.

3 novembre. — P. = 76, T. S. = 14. T. = 36°,4.

Le 9 novembre, le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

OBSERVATION XII

Pneumonie franche aiguë. — Lactosérum. — Guérison.

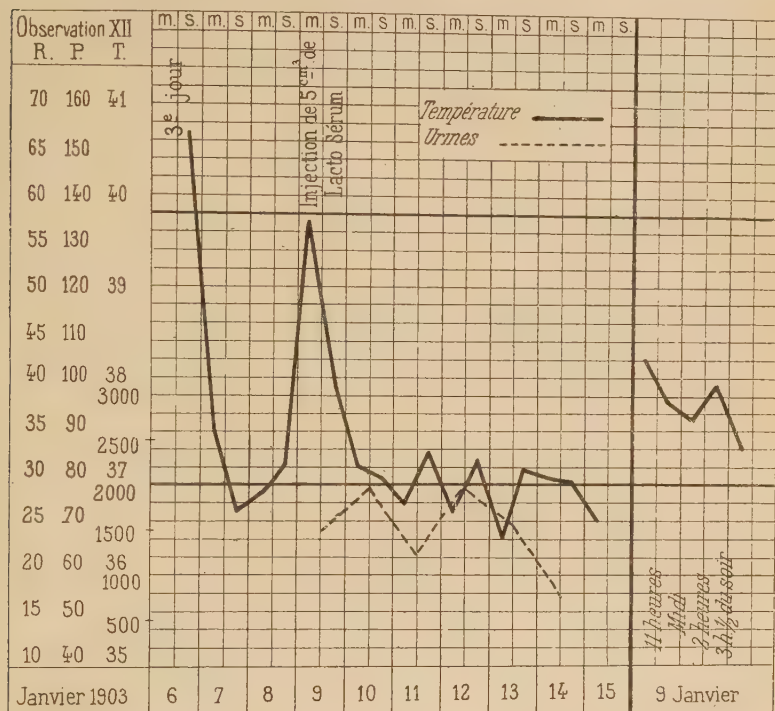
François H..., 27 ans, terrassier, entre le 5 janvier 1903, dans le service de M. Albert Robin, à la Pitié. (Salle Serres, n° 43.)

Antécédents : Deux pneumonies il y a un an, et une pneumonie il y a deux ans ; chaque fois du côté droit.

Le malade a eu, le 4, un violent frisson, avec claquement de dents, un point

de côté sous le mamelon gauche, une température de 41° , et de la dyspnée.

5 janvier. — Submatité et râles sous-crépitaux, au niveau de la 7^e côte, sous le prolongement de l'aisselle gauche.



Vibrations augmentées. Pectoriloquie aphone, souffle tubaire.

T. = 41° .

7 janvier. — T. = $36^{\circ},8$.

9 janvier. — T. = 40° .

PRESCRIPTION : Injection de lactosérum.

10 janvier — T. = $37^{\circ},3$ matin et 37° le soir.

Le malade entre en convalescence, et quitte, guéri, l'hôpital le 13 janvier.

OBSERVATION XIII

Pneumonie franche aiguë. — Injection d'hydrosol de palladium. — Guérison.

L. D..., graisseur, 38 ans, entre le 1^{er} février 1903, dans le service de M. Albert Robin, à l'hôpital de la Pitié. (Salle Serres, n° 46).

Il s'est trouvé souffrant le 30 janvier au soir : et le lendemain matin, il s'est réveillé avec une forte fièvre, mais il n'a eu ni frisson ni point de côté.

1^{er} février. — T. = 39°,9. Pouls rapide et ample.

Matité et râles crépitants dans la région du lobe inférieur du poumon droit ; pectoriloquie aphone, pas de bronchoégophonie.

Foie un peu gros. Pas d'albumine.

2 février. — T. = 40°.

3 février. — T. = 39°,2. *Injection de 2 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.*

4 février. — T. = 37°,5. P. = 128.

Apparition d'un souffle.

4 février. — T. = 37°. P. = 112.

Crachats rouillés, souffle tubaire, râles crépitants de retour.

Urines : à midi et à 2 heures, dépôt d'urate, urohématine en abondance.

A 4 heures et à 8 heures du matin : traces de matières colorantes, de la bile, et traces d'acide urique.

5 février. — P. = 100.

1250 centimètres cubes d'urines. Les matières colorantes de la bile ont disparu des urines. Traces d'urates.

6 février. — P. = 92. Urines normales.

7 février. — P. = 92. Pigments biliaires dans les urines.

Râles de retour dans toute la poitrine. On applique un vésicatoire.

10 février. — Râles de retour dans toute la hauteur du poumon.

14 février. — Encore quelques râles de retour et des frottements.

15 février. — Le malade, sur sa demande, quitte l'hôpital.

OBSERVATION XIV

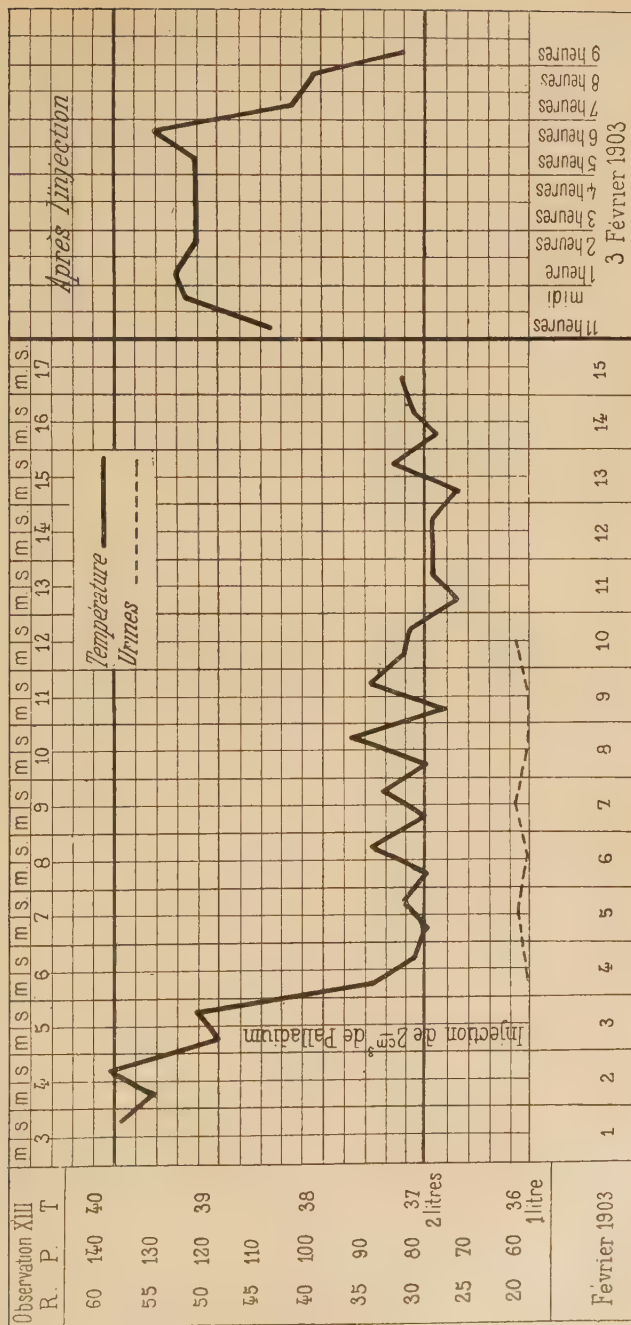
Pneumonie franche aiguë. — Injection d'hydrosol de palladium. — Guérison.

Jean V..., journalier, 55 ans, entre le 17 février 1903, à l'hôpital de la Pitié, dans le service de M. Albert Robin. (Salle Serres, n° 9.)

Antécédents : Rhumatisme articulaire aigu en 1870.

La maladie a débuté le 12 février, par un frisson intense et unique, un point de côté à la base du poumon gauche, une élévation de température et une gêne notable de la respiration.

17 février. — Point de côté à la base du poumon droit. Matité à la base des poumons droit et gauche, avec augmentation des vibrations vocales. A la base du poumon gauche. Souffle tubaire et râles crépitants ; à la base



du poumon droit, râles crépitants. Expectoration peu abondante, peu adhérente et légèrement rouillée.

Pouls mou = 96.

Rate un peu grosse. Le foie dépasse de 2 travers de doigt, le bord inférieur des fausses côtes.

Au genou droit, arthrite avec gonflement et douleur.

18 février. — T. = 37°.

19 février. — Nouvelle ascension de température.

Dans les urines pas d'albumine, mais des substances biliaires.

20 février. — *Injection de 3 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.* (Solution n° 1).

21 février. — Les urines renferment :

A midi, des traces d'albumine et de l'indican.

A 2 heures, des traces d'albumine et de l'indican.

A 4 heures, des traces d'albumine et de l'indican.

PRESCRIPTION : *Injection de 3 centimètres cubes d'hydrosol de palladium, régime lacté.*

23 février. — A midi, les urines contiennent un léger diaphragme d'acide urique, peu d'indican.

A 2 heures, 1 millimètre d'acide urique et un peu d'indican.

A 4 heures, pas d'acide urique, traces d'indican et d'albumine.

Le souffle et les râles sous-crépitaux persistent du côté gauche.

PRESCRIPTION : *Injection de 4 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.* Aucun effet sur les urines.

T. = 37°.

2 mars. — T. = 40°.

Matité au poumon droit, avec abolition du murmure vésiculaire. Un épanchement est probable.

Le malade se plaint de douleurs d'oreilles.

PRESCRIPTION : *Injection de 4 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.* (Solution n° 2. 1.)

3 mars. — Les urines contiennent :

A midi, une certaine quantité d'indican.

A 2 heures, beaucoup d'indican et un léger diaphragme d'acide urique.

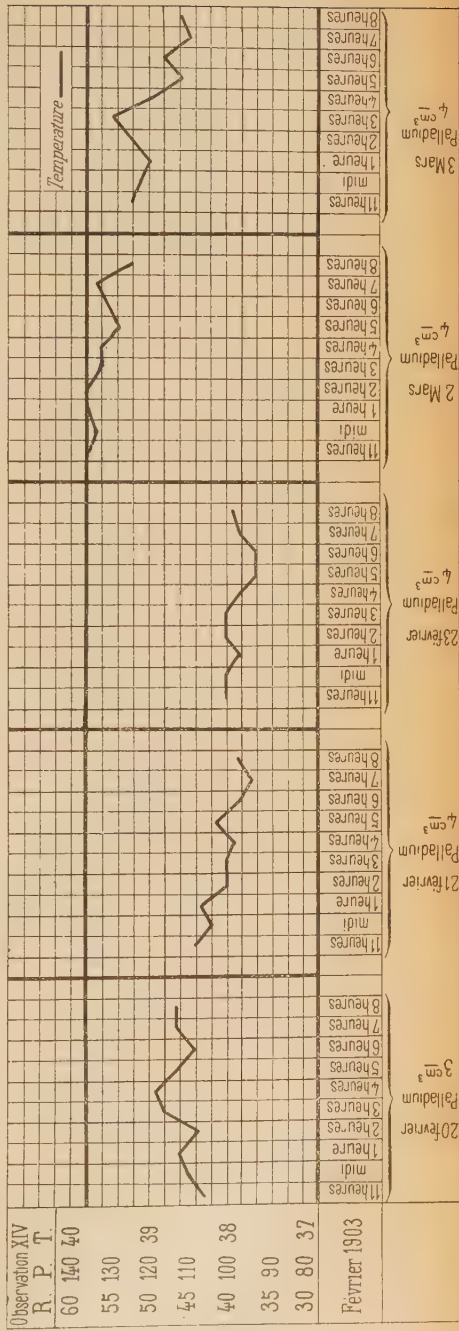
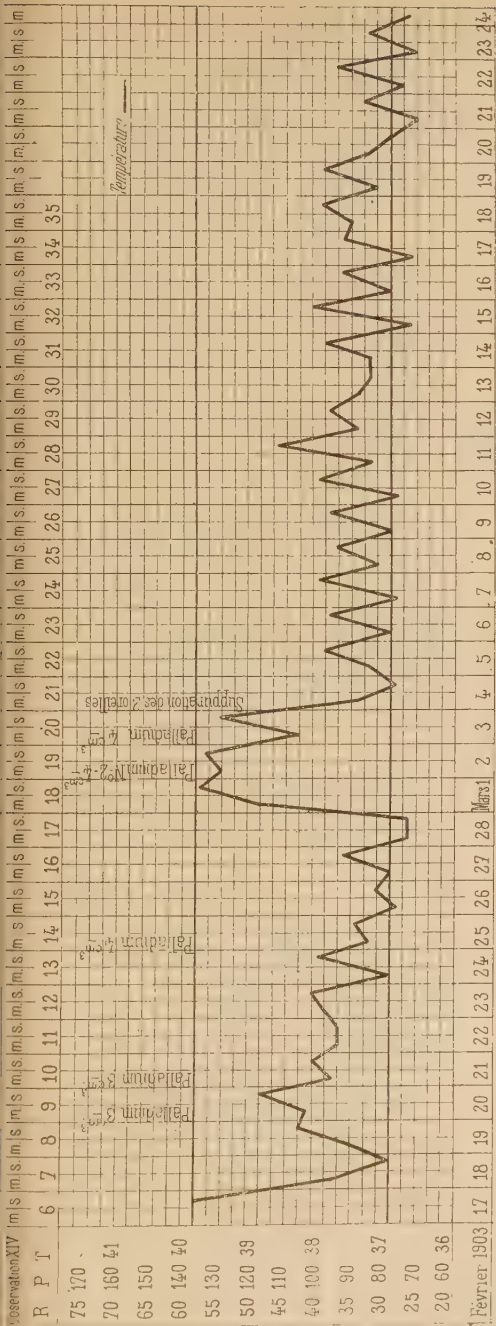
Même état à 4 heures. Disque d'acide urique de 1 millimètre d'épaisseur.

P. = 100.

4 mars. — Les urines contiennent :

A midi, de l'indican et 3 millimètres d'acide urique ;

1. Cette solution est plus concentrée que la solution n° 1.



A 2 heures, de l'indican et 1 millimètre d'acide urique ;

A 4 heures, de l'indican et 1 millimètre d'acide urique.

La matité pulmonaire disparaît : une suppuration des deux oreilles, avec issue de pus verdâtre, qui se produit à ce moment, explique la précédente ascension thermique.

Le malade quitte l'hôpital, guéri de sa pneumonie, mais avec un léger épanchement d'oreilles.

OBSERVATION XV

**Pneumonie franche aiguë, traitée par une solution de réductase.
Guérison.**

Eugène C..., journalier, entre le 24 mars 1903, dans le service de M. Albert Robin, à la Pitié. (Salle Serres, n° 2). E. C. est malade depuis quatre jours, il a vomé plusieurs fois et a eu un frisson intense, unique, qui a duré une heure.

25 mars. — Matité assez étendue du poumon droit, en arrière et à la partie moyenne, avec résistance au doigt. Vibrations vocales augmentées, souffle tubaire entouré de râles crépitants, et retentissement très marqué de la voix.

T. = 40°, P. = 120.

Anorexie complète, langue pâteuse, lèvres fuligineuses.

Urines peu abondantes, légèrement albumineuses.

PRESCRIPTION : à 11 heures du matin, *injection de réductase*.

Le 26 mars, les urines renferment :

A midi, beaucoup d'albumine, traces d'indican, léger diaphragme d'acide urique.

A 2 heures, moins d'albumine, pas d'indican, un peu d'acide urique.

A 4 heures, pas d'albumine, beaucoup d'indican, un peu d'acide urique.

A 8 heures, pas d'albumine, beaucoup d'indican, 1 millimètre d'acide urique.

Langue sèche. T. = 37°, 6. P. = 96.

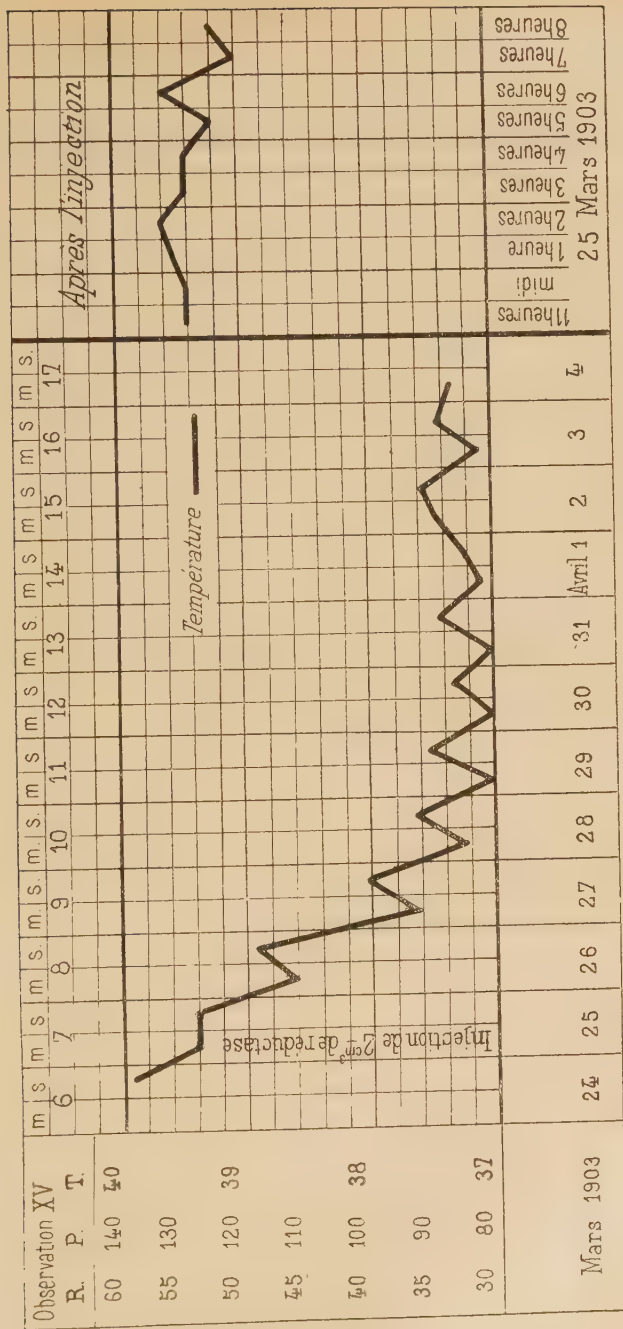
27 mars. — T. = 37°, 2. P. = 72.

A gauche râles sous-crépitaux.

Urines : plus d'albumine ni d'indican, traces d'acide urique.

28 mars. — Défervescence complète.

1 avril. — Le malade quitte l'hôpital, après guérison complète.



OBSERVATION XVI

Pneumonie de la base gauche. — Traitement par des injections de solution de palladium. — Guérison.

Adrien M..., instituteur, 36 ans, entre le 26 mai 1903, à l'hôpital de la Pitié, dans le service de M. Albert Robin (Salle Serres, n° 8).

La veille de son entrée (25 mai), après une course à pied au cours de laquelle il a été mouillé, le malade a été pris, vers 2 heures de l'après-midi d'un violent point de côté, et d'un grand frisson, puis de toux. Pendant la nuit, fièvre, céphalée violente, point de côté très douloureux. grande oppression, expectoration couleur brique, vomissements, courbature générale, soif vive.

Le 26 mai, oppression, abattement. Tout le côté gauche est douloureux. Crachats visqueux, rougeâtres, adhérents au vase, caractéristiques de l'hépatisation rouge. Matité de la base du poumon gauche avec râles crépitants fins et souffle tubaire.

Autour du foyer et à la partie supérieure du poumon gauche, sonorité peu modifiée, râles sous-crépitaux.

A droite, quelques râles humides disséminés.

Peau sèche, langue blanche.

Urines (500 centimètres cubes) foncées, avec disque d'albumine non rétractile.

T. = 39°,7, P. = 140.

Rate, un peu grosse.

TRAITEMENT : 4 ventouses scarifiées au point douloureux. Todd.

27 mai. — État à peu près stationnaire.

T. = 39°,2. P. = 120. R. = 36.

PRESCRIPTION : A 10 heures et demie. Injection de 5 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.

Le soir, T. = 38°,4. P. = 112.

La respiration ne s'est pas modifiée, non plus que les signes locaux. Détente dans l'état général.

28 mai. — T. = 39°,2. P. = 120. R. = 36.

Aucune modification dans les symptômes locaux et l'état général.

Examen des urines de la veille :

Avant l'injection : diaphragme très léger d'acide urique. Traces d'albumine et d'indican.

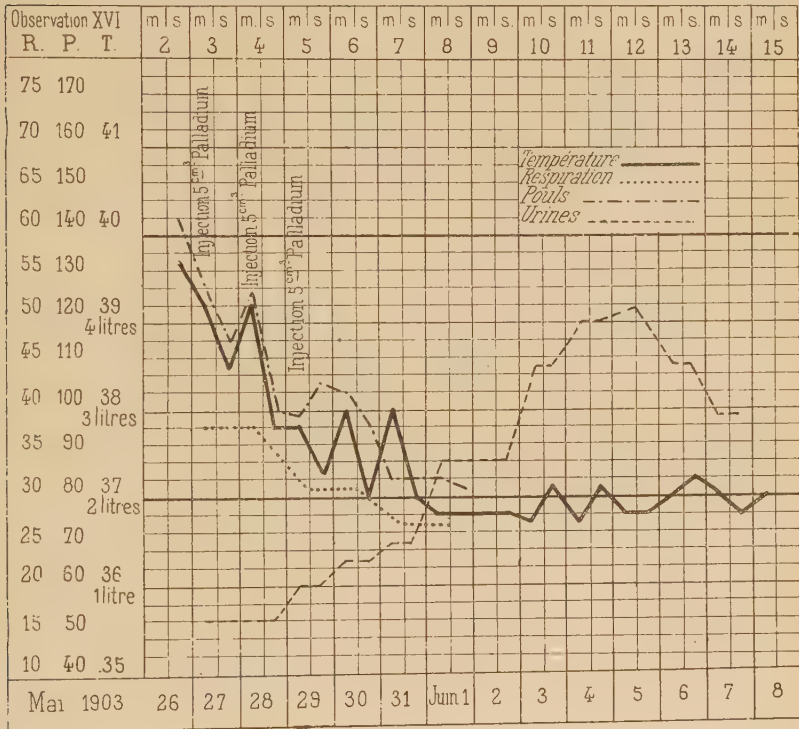
A 8 heures. L'acide urique a augmenté. Même quantité d'albumine et indican.

6 heures. L'acide urique, l'albumine et l'indican ont augmenté.

Mêmes constatations pour les verres suivants, sauf pour celui du matin, dans lequel il n'y a plus que des traces d'acide urique.

A 10 heures du matin, *nouvelle injection de 5 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.*

Le soir à 4 heures. T. = 37°,8, P. = 90. Etat général très amélioré.



Le 29 mai. — Examen des urines : Dans le premier verre d'urine, pas d'acide urique. Dans les verres suivants, traces d'acide urique et d'indican, avec maximum dans les verres du matin. L'albumine demeure invariable dans tous les verres.

T. = 37°,8, P. = 90. R. = 28 à 30.

Le souffle tubaire et les râles persistent.

A 10 heures du matin. — *Injection de 5 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.*

Le soir. T. = 38°,2, P. = 104. Etat général bon.

Le 30 mai. — Examen des urines : augmentation de l'acide urique et de l'indican dans les verres qui suivent l'injection.

L'albumine reste stationnaire.

T. = 38°. P. = 96. R. = 28.

Etat général meilleur. Le souffle a disparu.

A 4 heures. T. = 37°. P. = 70. R. = 24.

31 mai. — T. = 38° le matin et 37°,5 le soir.

1^{er} juin (8^e jour). — T. = 36°,9. P. = 80, R. = 20 à 25.

Les râles de retour remplacent les râles crépitants fins du début. Etat général bon, le malade demande à manger.

Polyurie (2 litres), et décharge d'urates.

L'albumine a complètement disparu.

2 juin et les jours suivants, le malade entre en convalescence. Il urine 3500 et 4000 centimètres cubes le 11^e et le 12^e jour.

8 juin. — Le malade sort, complètement rétabli.

OBSERVATION XVII

Pneumonie gauche ayant envahi tout le poumon. — Etat général grave. — Délire. — Traitement par injections d'hydrosol de palladium. — Guérison.

Joseph N..., chiffonnier, 26 ans, entre le 9 janvier 1904 à l'hôpital Beaujon, dans le service de M. Albert Robin (Salle Trabucchi, n° 2).

Le 7 janvier au soir, le malade a été pris d'un grand frisson, et d'un violent point de côté gauche. Insomnie, toux la nuit. Expectoration rougeâtre et visqueuse.

Antécédents : Teignes du cuir chevelu. Traces légères d'un éthyisme, d'ailleurs avoué.

9 janvier (3^e jour). — Abattement profond, agitation, délire, mauvais état général, forte dyspnée, toux quinteuse et fatigante, expectoration visqueuse, adhérente, rouillée.

Au poumon gauche en avant, quelques sibilances au niveau du cœur; en arrière, matité dans toute l'étendue du poumon, jusque dans la fosse sus-épineuse; grand souffle tubaire, dans tout le lobe inférieur; dans le lobe supérieur, râles crépitants fins.

Au poumon droit, en avant, des râles sous-crépitan, et en arrière des sibilances.

Langue sèche et saburrale.

Le foie déborde les fausses côtes de 2 travers de doigt. Il est douloureux à la percussion.

Battements du cœur accélérés; bruits un peu assourdis.

Dans les urines, quantité notable d'hématoporphyrine, d'urobiline, et d'indican, traces d'albumine. Diaphragme léger d'acide urique.

T. = 39°,2, P. = 104.

PRESCRIPTION : 6 ventouses scarifiées et 25 ventouses sèches. Potion de Todd.

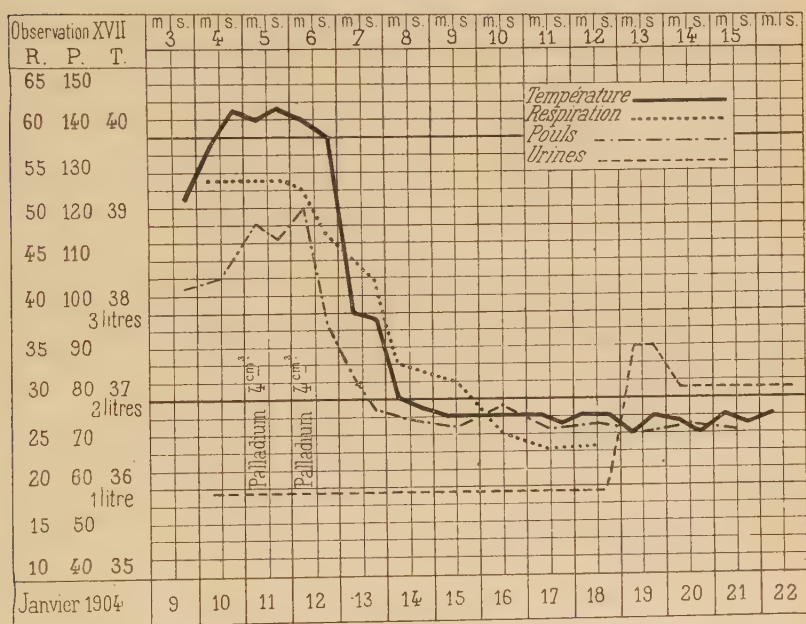
10 janvier. — Même état.

P. = 104, R. = 52. T. = 40°.

Le délire et l'oppression persistent.

Le soir, T. = 40°,2.

11 janvier. — L'état semble plus grave : la langue plus sèche ; cra-



chats abondants avec des points noirâtres, indiquant le début de l'hépatisation grise.

PRESCRIPTION : à 10 heures et demie, injection de 4 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.

P. = 120. R. = 56, T. = 40°,2.

Le soir à 5 heures, même état.

Urines. Avant l'injection : traces d'indican, 1 millimètre d'acide urique, pas d'albumine.

Deux heures après : 2 millimètres d'acide urique, notable quantité d'indican.

Quatre heures après : Même état.

Six heures après : Quelques traces d'indican et d'acide urique. Quantité notable d'albumine.

État général toujours alarmant. Le souffle tubaire à la base et la partie moyenne du poumon gauche, persiste. Autour du foyer, pluie de râles crépitants fins, gros et moyens.

Du côté droit, des signes de bronchite.

A 10 heures et demie, *nouvelle injection de 4 centimètres cubes d'hydrosol de palladium.*

Le soir à 5 heures. T. = 40°. P. = 90. R. = 48.

Sueurs abondantes. Respiration calme.

13 janvier au matin. T. = 38°. P. = 80. R. = 44.

Amélioration. Souffle tubaire moins fort, et à la base, râles crépitants.

Urines, avant l'injection : Traces d'indican, d'acide urique et d'albumine.

Trois heures après l'injection : Disparition de l'indican. Augmentation de l'acide urique. Traces d'albumine.

Six heures après l'injection : Traces d'indican. Diaphragme de 1 centimètre cube d'acide urique. Enorme décharge d'acide urique.

Le soir. T. = 38°. P. = 76. État général meilleur.

14 janvier. — T. = 37°. R. = 76. R. = 32. Le malade se sent bien. Il demande à manger.

Disparition des signes locaux : dans toute la hauteur du poumon gauche, râles crépitants de retour.

15 janvier et les jours suivants, le mieux s'accroît.

Le malade complètement rétabli quitte l'hôpital le 22 janvier, c'est-à-dire seize jours après le début de la maladie et après treize jours de traitement.

OBSERVATION XVIII

Pneumonie de la base gauche. — Expulsion d'un broncholithe.

Traitement par injections de réductase. — Guérison.

G..., serrurier, 24 ans, entre le 12 janvier 1904, à l'hôpital Beaujon (Salle Louis, n° 4), dans le service de M. Albert Robin.

Antécédents : Fluxion de poitrine, il y a huit ans.

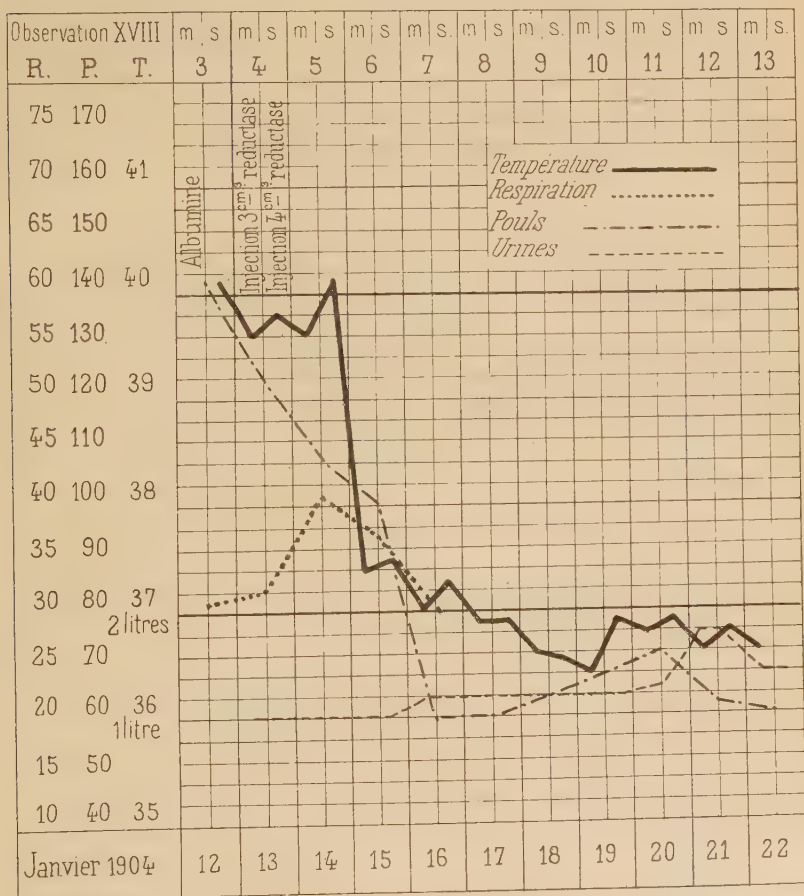
Le dimanche soir, 10 janvier, le malade a été pris brusquement de frissons répétés, et d'un point de côté, à la partie inférieure gauche du thorax. Pendant la nuit, vomissements ; puis lundi et mardi, quelques vomissements bilieux. Anorexie absolue. Abattement. Toux, expectoration visqueuse, rougeâtre, caractéristique d'une pneumonie.

13 janvier. — Au poumon gauche, en arrière, au niveau du lobe infé-

rieur, souffle tubaire et râles sous-crépitaux fins. A la base, disparition du murmure vésiculaire.

Vibrations exagérées à la partie supérieure du poumon; elles s'atténuent et disparaissent complètement, à mesure qu'on se rapproche de la partie inférieure.

A l'aide de la seringue de Pravaz, on retire un peu de liquide séreux à la partie inférieure; (aiguille avait été à peine enfoncée.)



Au poumon droit, en arrière, à la partie moyenne de l'espace interscapulaire, submatité, affaiblissement du murmure vésiculaire, souffle doux expiratoire, diminution des vibrations, égophonie; râles sous-crépitaux fins à la base.

La ponction exploratrice ramène également un peu de liquide citrin.

Le pouls est plein. = 110. T. = 40°.

Anorexie, constipation.

Langue blanchâtre, étalée, humide.

Urines (950 grammes), beaucoup d'albumine, qui est surtout constituée par de la sérine. Pas d'indican. Diaphragme d'acide urique d'un millimètre.

PRESCRIPTION : *Injection de 3 centimètres cubes de réductase.*

Le 14 janvier. — Urines.

	ALBUMINE	INDICAN	ACIDE URIQUE
2 heures après l'injection.	0 ^{gr} ,50	pas.	pas.
4 — — —	pas.	—	Diaphragme de 1 cent.
6 — — —	—	—	de 1 cent.
8 — — —	Réapparition.	traces.	— de 1 cent.

Légères modifications dans les signes stéthoscopiques à gauche ; le souffle est plus intense. A droite, souffle respiratoire rude ; râles sous-crépitaants à la région antérieure, surtout marqués le long du bord axillaire de l'omoplate.

Pouls est plein et bien frappé = 96.

PRESCRIPTION : A 11 heures, *injection nouvelle de 4 centimètres cubes de réductase.*

15 janvier. — On note dans les urines :

	ACIDE URIQUE	ALBUMINE	INDICAN
Avant l'injection.	Pas d'acide urique.	Pas d'albumine.	Pas d'indican.
2 h. après l'inject.	8 mm. d'acide urique.	des traces d'albumine.	traces —
4 — — —	3 — — —	pas d'albumine.	moins —
6 — — —	3 — — —	— — —	— — —
8 — — —	1 cent. — —	— — —	traces —

Les signes stéthoscopiques sont à peine modifiés. Le malade se sent mieux.

T. = 37°,2.

16 janvier. — Bon état général. Matité presque complètement disparue à gauche. Le souffle n'existe plus ; respiration toujours rude. Râles sous-crépitaants de retour.

A droite, les signes stéthoscopiques ont disparu. Le matin, une crise sudorale.

17 *janvier* et les jours suivants : la respiration redevient normale dans les deux poumons. Quelques râles sous-crépitaux, avec rudesse respiratoire, à la partie moyenne du poumon gauche.

18 *janvier*, vers 10 heures du matin, le malade, dans une quinte de toux, expulse un broncholite irrégulier légèrement rameux, dur, strié de sang.

L'expulsion a été précédée d'une sensation de déchirure au niveau du larynx, et accompagnée d'un accès de dyspnée, qui disparut après le rejet du corps étranger.

Les 19 et 20 *janvier* et les jours suivants, amélioration progressive. Sort guéri le 24 *janvier* 1904.

OBSERVATION XIX

Pneumonie, traitée par une solution de platine colloïdal. Guérison.

Sylvain R..., 42 ans, charretier, entre dans le service de M. Albert Robin (Hôpital Beaujon, salle Louis, n° 24), le 16 *février* 1904.

Symptômes : violent point de côté, frissons, fièvre, toux fréquente et émetisante, expectoration liquide rouillée assez abondante, avec traces d'hémoptysie. Pas d'oppression, submatité et exagération des vibrations, à la base du poumon gauche. Respiration soufflante ; à la partie moyenne du poumon gauche, râles sous-crépitaux, mais pas de souffle tubaire. À droite, râles crépitaux fins.

Urines : traces d'albumine, pas d'indican, ni d'acide urique.

Le diagnostic est pneumonie franche aiguë de la base gauche.

17 *février*. — *Prescription*. *Injection de 5 centimètres cubes de solution colloïdale de platine*.

Urines : Deux heures après l'injection : beaucoup d'indican, quantité très sensible d'albumine, et diaphragme d'acide urique.

Quatre heures après l'injection : l'indican, l'albumine et l'acide urique diminuent.

Six heures après l'injection : l'albumine et l'indican sont revenus au même taux qu'au bout de quatre heures. L'acide urique a diminué.

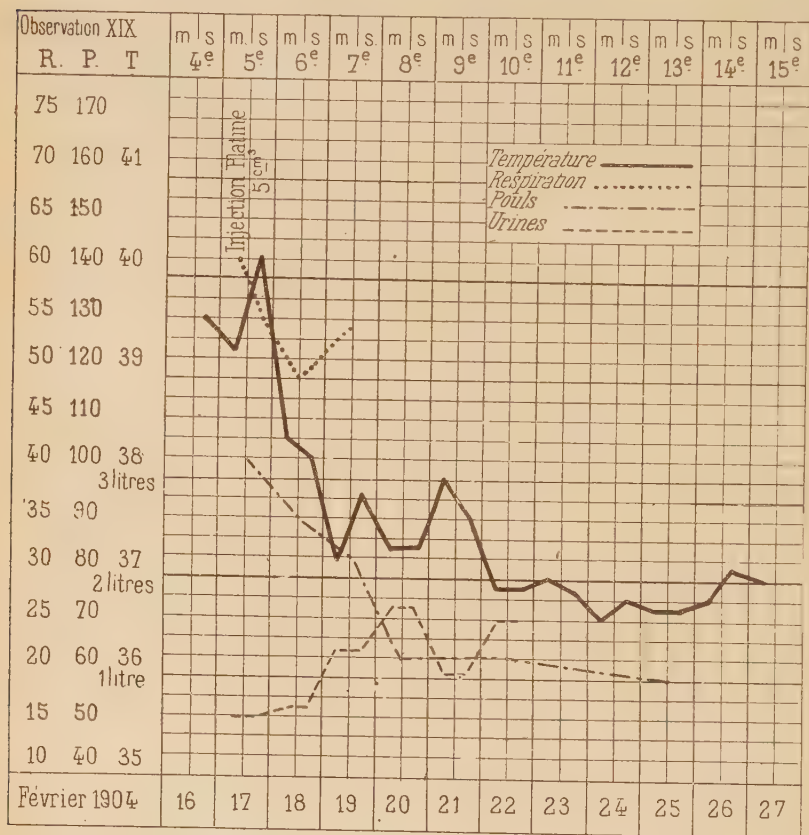
À 8 heures du matin, augmentation de l'albumine, pas d'indican, quantité notable d'acide urique.

18 *février*. — Au sommet droit, râles crépitaux souffle tubaire. Expectoration rouillée, visqueuse et adhérente.

19 *février*. — Défervescence. Amélioration de l'état général.

Urines = 1 litre 50 ; Pression artérielle = 12.

20 février. — Décharge urinaire (1 litre, 850 d'urine); traces d'albumine.
Râles sous crépitants disséminés dans le poumon.



21 février. — La température remonte, néanmoins le malade se trouve bien.

24 février. — Les râles sous-crépitaux diminuent et sont moins nets. L'état s'améliore rapidement, et R... demande à sortir le 27 février.

OBSERVATION XX

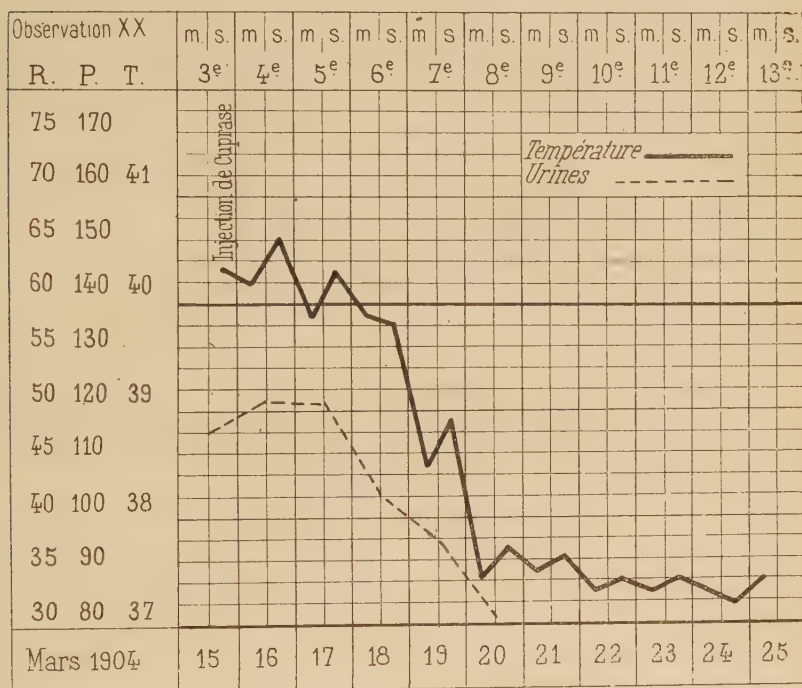
Pneumonie. — Injection de cuprase. — Guérison.

Jean C..., 30 ans, entre le 15 mars 1904 dans le service de M. Robin à l'hôpital Beaujon (Salle Louis, n° 3). Point de côté violent, maux de têtes, grand frisson dans la nuit du 11 au 12 mars.

15 mars. — Toux quinteuse, expectoration visqueuse, adhérente, rouillée, peu abondante, oppression assez violente. En arrière du poumon droit et au sommet, souffle tubaire énorme, localisant la pneumonie à ce sommet. Partout ailleurs, râles disséminés de bronchite généralisée.

Le foie est abaissé de 2 travers de doigt.

Langue sèche et saburrale. Le malade est constipé depuis quatre jours.



Dans les urines, de l'indican et beaucoup d'albumine.

T. = 40°. P. = 110.

PRESCRIPTION : *Injection de 5 centimètres cubes de cuprase.*

16 mars. — Examen des urines :

Deux heures après l'injection : disque d'albumine de 1 centimètre et demi, pas d'acide urique, ni d'indican.

Même constatations quatre heures après l'injection.

Six heures après l'injection, l'albumine a diminué, pas de réaction urinaire. Pas de modification des signes stéthoscopiques.

T. = 40.

PRESCRIPTION : *Injection de 5 centimètres cubes de cuprase.*

17 mars. — Examen des urines. Deux heures après l'injection, la quantité d'albumine n'a pas varié. Ni acide urique, ni indican.

Quatre heures après l'injection, l'albumine diminue; pas d'indican.

Six heures après l'injection, la quantité d'albumine est redevenue la même que deux heures après l'injection. Pas d'acide urique, ni d'indican.

18 mars. — Le souffle tubaire persiste dans la fosse sous-épineuse droite; il semble plus intense, ainsi que les râles sous-crépitaux qu'on entend dans toute l'étendue du poumon.

18 au 25 mars. — Amélioration de l'état général, et diminution des signes stéthoscopiques.

Le malade sort guéri le 25.

OBSERVATION XXI

Pneumonie. — Cavité au sommet droit. — Traitement par injection de solution colloïdale de manganèse. — Guérison.

C..., âgé de 37 ans, boulanger, entre dans le service de M. Albert Robin, à l'hôpital Beaujon (Salle Louis, lit n° 1), le 12 avril 1904. Il a eu, dans la nuit du 8 au 9 avril 1904, un frisson intense et unique, accompagné d'un violent point de côté.

Antécédents : Fièvre typhoïde, à l'âge de 27 ans.

Au sommet droit, souffle tubaire, râles crépitaux.

Le reste du poumon droit et le poumon gauche sont atteints, de bronchite généralisée. A la base du poumon gauche, craquements, matité, congestion pulmonaire intense.

Langue saburrale.

Pas de constipation.

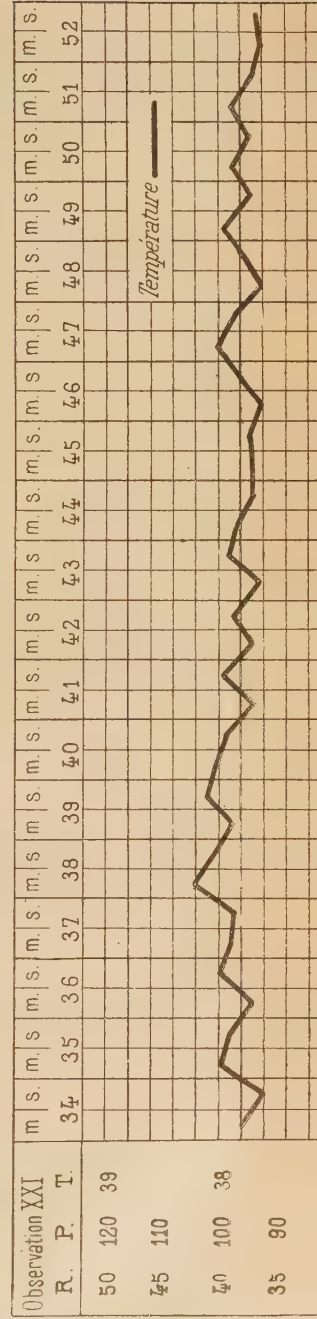
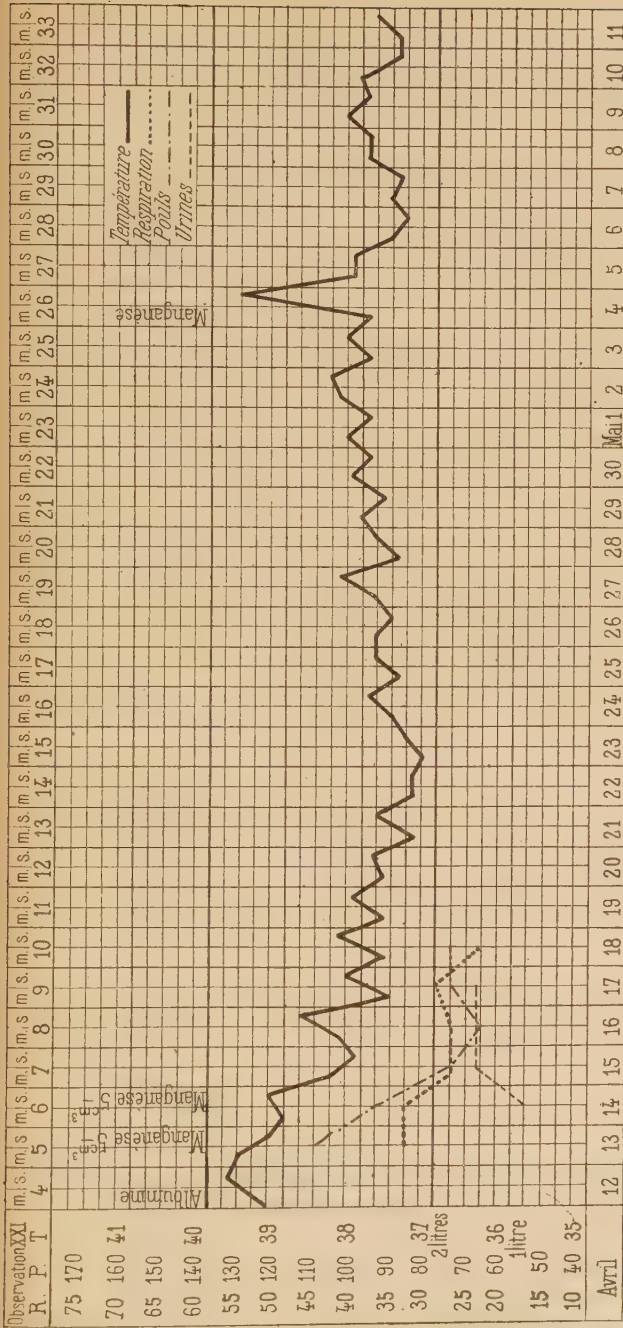
T. = 39°, 7. P. = 110. Dyspnée.

Urines troubles; urates en grande quantité. Beaucoup d'albumine.

13 avril. — **PRESCRIPTION** : *Injection hypodermique de 5 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*

Urines :

	INDICAN	ACIDE URIQUE	ALBUMINE
2 heures après l'injection.	traces.	pas d'acide urique.	même quantité
4 heures — —	augmente.	-- —	que le 12 avril.
6 heures — —	—	-- —	diminue.
			—



14 avril. — T. = 39°.

Diminution des signes stéthoscopiques. Disparition du souffle tubaire : râles crépitants toujours nets dans le poumon droit.

Respiration normale à gauche.

PRESCRIPTION : *Injection de 5 centimètres cubes de manganèse.*

Urines :

	ACIDE URIQUE	INDICAN	ALBUMINE
2 heures après l'injection.	beaucoup.	beaucoup.	diminution.
4 heures — —	—	—	grande diminution.
6 heures — —	—	—	— —

A aucun moment on n'a observé de formation de nitrate d'urée.

15 avril. — T. = 38°.

Le 28 avril, dans la fosse sous-claviculaire en avant, gros souffle et râles sous-crépitaux.

Le 1^{er} mai, signes cavitaires au sommet droit.

PRESCRIPTION : 0^{gr},30 de pyramidon, à prendre deux fois par jour, pendant dix jours.

4 mai. — *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.* Todd et terpine.

5 mai. — Traces d'albumine dans les urines. Nitrate d'urée dans les urines de midi, de 2 heures et de 4 heures ; culot de nitrate d'urée très abondant dans les urines de midi.

A 8 heures du soir, indican, diaphragme de 3/4 de centimètre d'acide urique.

T. = 39°,6.

La température oscille entre 37°,5 et 38°,1 du 5 mai au 2 juin. Le malade sort, sans modification de son état.

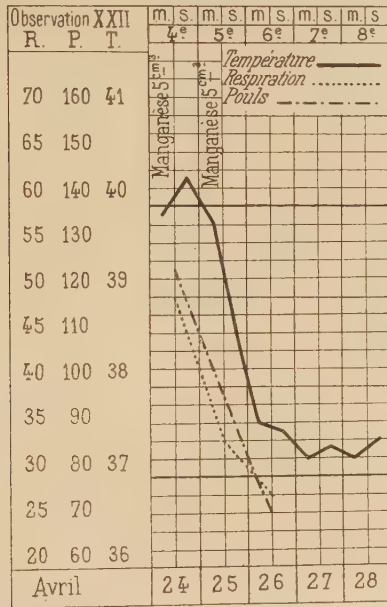
OBSERVATION XXII

Pneumonie. — Traitement par l'injection de solution colloïdale de manganèse. — Mort subite par embolie de l'artère pulmonaire droite. — Autopsie.

A. B..., cocher, 38 ans, entre le 24 avril 1904, dans le service de M. Albert Robin, à l'hôpital Beaujon (Salle Louis, lit n° 6).

Antécédents : Fièvre typhoïde à 12 ans, fluxion de poitrine, deux pneumonies, alcoolisme.

Maladie actuelle. — A. B... était malade depuis quelques jours. Il s'alita le 19 avril. A ce moment le malade était courbaturé, févreux, ano-



rexique, souffrant de céphalée intense et d'une rachialgie, surtout marquée dans la région lombo-sacrée.

20 avril. — Frisson modéré d'une durée de 3 quarts d'heure ; point de côté sur les parties latérales du thorax, vers la base gauche.

24 avril. — Agitation marquée.

P. = 120. R. = 48.

PRESCRIPTION : Injection de 5 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.

Urines albumineuses.

25 avril. — Le malade est calme. Pouls régulier et vibrant = 95. R. = 33.

Les urines contiennent de l'indican. L'albumine a diminué.

Langue légèrement blanchâtre, humide.

Les lèvres sèches présentent un peu d'herpès.

Auscultation : Râles de bronchite, dans toute la poitrine.

A la base gauche, foyer de bronchopneumonie avec un gros souffle tubaire, et des râles sous-crépitaux aux deux temps.

PRESCRIPTION : *Injection de 5 centimètres cubes de solution colloïdale manganèse.*

26 avril. — Décharge d'urates.

Examen des urines : beaucoup d'acide urique, traces d'urates alcalins. Pas d'indican, sauf dans le premier verre (de 8 heures du matin).

28 avril. — Le malade réclame à manger. Le soir à 6 heures en allant au cabinet, il tombe, on le transporte dans son lit. Il présente les signes d'une asphyxie aiguë, et meurt dix minutes plus tard.

AUTOPSIE

PNEUMONIE DU LOBE INFÉRIEUR GAUCHE, EMBOLIE DE L'ARTÈRE PULMONAIRE DROITE

À l'ouverture du thorax, les organes en place ne présentent d'anormal que quelques adhérences pleurales à la base gauche.

Le poumon gauche extrait, a la forme d'un gros bloc de pneumonie, occupant tout le lobe inférieur. Le lobe supérieur est congestionné.

Le poumon droit a un aspect congestif. En ouvrant l'artère pulmonaire, on trouve un volumineux caillot, que l'on peut suivre dans les bronches de premier et de deuxième ordre. C'est un caillot fibrineux d'embolie pulmonaire.

Péricarde et cœur surchargés de graisse. Cœur mou. Pas de lésions valvulaires. Ventricule droit plein de caillots fibrineux.

Foie et reins gros, rouges et congestionnés. Surcharge graisseuse de l'épiploon et du mésentère.

Les autres organes sont normaux.

OBSERVATION XXIII

Pneumonie droite. — Traitement par injections de solution colloïdales de manganèse. — Guérison.

P. D..., 28 ans, coutelier, entre le 30 avril 1904, dans le service de M. Albert Robin, à l'hôpital Beaujon (Salle Louis, n° 16).

Le malade a été pris, le jeudi 28 avril, d'une céphalée intense, avec douleurs lombaires et courbature, d'une toux fréquente, avec expectoration rare, de frisson et d'un point de côté droit.

2 mai. — Expectoration abondante, muqueuse, sanguinolente. Langue blanche. Constipation. Céphalée.

Râles de bronchites disséminés, et aux deux bases, râles de congestion.

[illegible]

Matité dans le tiers inférieur du poumon droit, avec abolition du murmure vésiculaire et souffle tubaire.

P. = 120. R. = 28.

Urines troubles.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*

L'injection provoque quelques douleurs.

3 mai. — Aucun changement des signes physiques. *Chute de la température.*

Diarrhée pendant la nuit.

Examen des urines : A midi, décharge d'acide urique.

A 2 heures, formation de nitrate d'urée.

A 4 heures, nitrate d'urée et indican.

A 8 heures du matin, nitrate d'urée. La quantité de nitrate est allée en progressant de 2 heures à 8 heures.

PRESCRIPTION : *Bichlorhydrate de quinine, potion Todd. Vésicatoire.*

4 mai. — T. = 38°,4. P. = 111, R. = 32.

Pas de modification des signes physiques.

PRESCRIPTION : *Quinine. Todd, injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*

5 mai. — P. = 108. R. = 28.

Examen des urines.

A midi, albumine, un peu d'indican.

A 2 heures, albumine, un peu d'indican, beaucoup d'acide urique.

A 4 heures, pas d'albumine, un peu d'indican, léger diaphragme d'acide urique.

A 8 heures, pas d'albumine et nitrate d'urée.

6 mai. — T. = 38°, P. = 102.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*

6 mai. — *Examen des urines* :

A midi, 1 centimètre cube d'acide urique; nitrate d'urée en quantité.

A 2 heures, pas d'acide urique.

A 4 heures, pas d'acide urique.

A 8 heures, 1 centimètre cube d'acide urique.

Râles de retour.

8 mai. — Température normale.

9 mai. — Matité. Râles de retour moins nombreux. Le malade se nourrit. Urines normales.

12 mai. — T. = 37°. Un peu de submatité à droite.
Le malade sort guéri le 20 mai, et se rend à Vincennes.

OBSERVATION XXIV

**Pneumonie traitée par injections de solution colloïdales
de manganèse.**

L. G..., couvreur, 40 ans, entre le 31 mai 1904 à l'hôpital Beaujon, dans le service de M. Albert Robin. (Salle Louis. Lit n° 1.)

Antécédents. Ethylisme, paludisme.

Le 27 mai, il a été pris d'un point de côté, d'un frisson et d'une toux assez violente.

31 mai. — Expectoration rouillée et adhérente au vase. Point douloureux au niveau du mamelon gauche, et dyspnée, d'ailleurs modérée. Léger délire.

En arrière, dans le quart inférieur du poumon gauche, submatité, souffle tubaire peu marqué, râles crépitants. Pouls rapide, accentuation du deuxième bruit aortique.

Rate assez grosse. Urines albumineuses.

1^{er} juin. — *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*

2 juin. — Le souffle tubaire augmente d'intensité.

Examen. — *Examen des urines* : albumine, l'indican, et grande quantité d'acide urique. Pas de nitrate d'urée.

PRESCRIPTION : *Todd. Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*

3 juin. — Légère défervescence. P. = 72. Diarrhée.

Examen des urines.

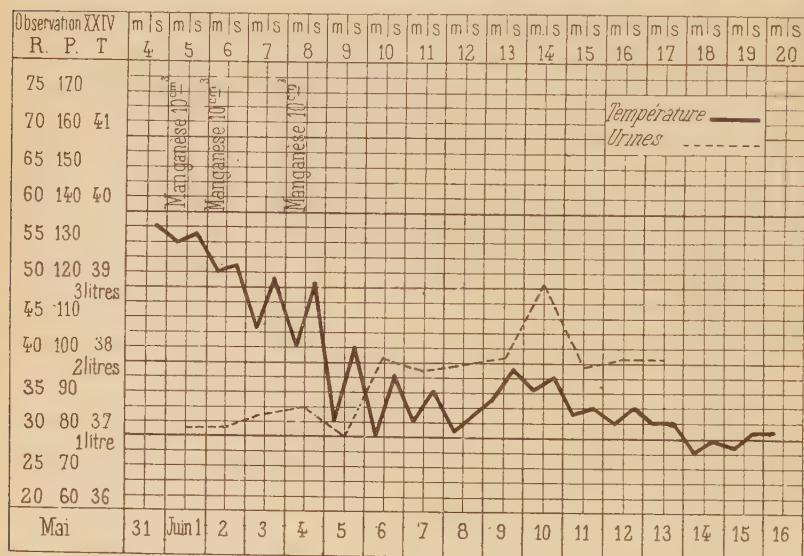
	ACIDE URIQUE	INDICAN	ALBUMINE
A 2 heures.	1/2 cm ³	beaucoup.	pas.
A 4 —	—	—	—
A 6 —	diminution.	diminution.	traces.
A 8 —	—	—	—

4 juin. — P. = 84.

En arrière et à droite nouveau foyer de congestion pulmonaire.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*

Le soir, vers 3 heures, crise de collapsus cardiaque. Le pouls n'est plus



perceptible : le malade se refroidit, mais revient à lui après 2 injections de caféine et 3 injections d'éther.

5 juin. — P. = 72. T. = 37°2. R. = 28.

6 juin. — P. = 72. R. = 30.

7 juin. — Râles de retour à gauche.

Le malade commence à s'alimenter. Légère poussée d'urticaire qui s'améliore rapidement.

17 juin. — L. G... quitte l'hôpital, pour se rendre à Vincennes.

OBSERVATION XXV

Pneumonie franche aiguë, traitée par injection de solution colloïdale de manganèse. — Guérison.

L. G..., 19 ans, employé, entre à l'hôpital Beaujon, dans le service de M. Albert Robin (Salle Louis, lit n° 4), le 14 juin 1904. La maladie aurait débuté six jours auparavant, par un point de côté, de la dyspnée, de la céphalalgie, des vomissements.

14 juin. — Expectoration visqueuse, rouillée, toux assez marquée.

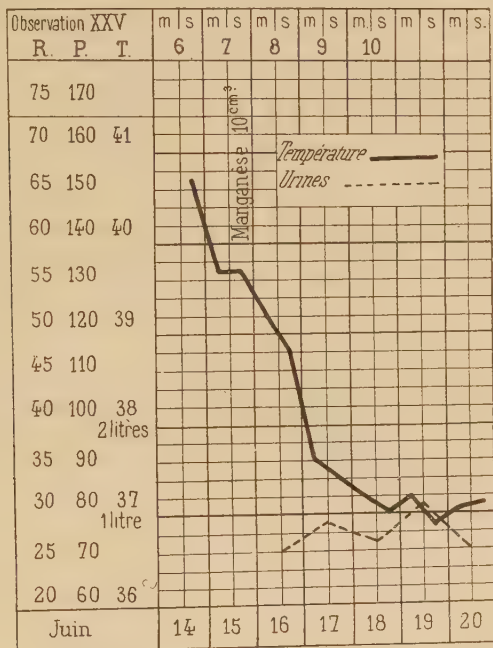
Légère diminution du murmure vésiculaire en arrière du poumon droit.

P. = 92.

Constipation.

Un peu d'acide urique dans les urines.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale de manganèse.*



16 juin. — Les urines contiennent de l'indican et de l'acide urique.

P. = 88, R. = 32.

17 juin. — Déferescence complète.

21 juin. — Le malade sort guéri.

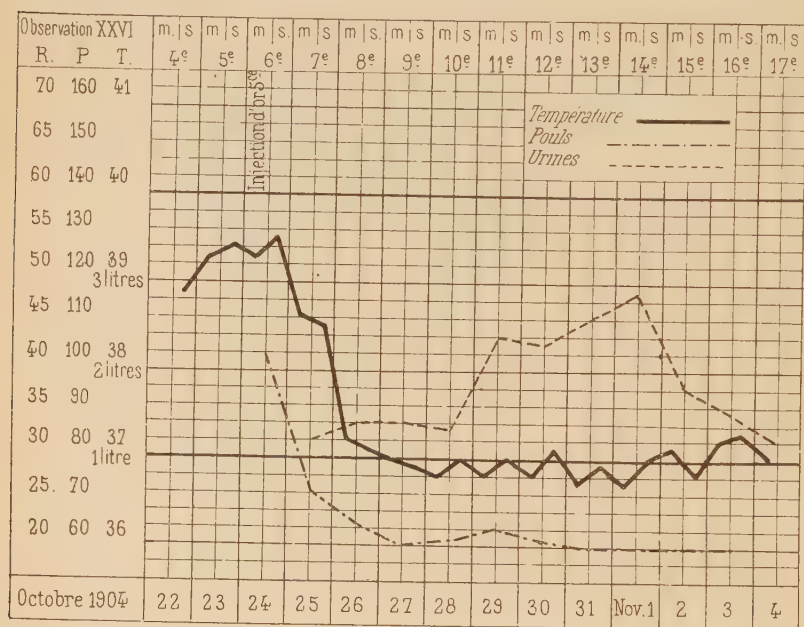
OBSERVATION XXVI

Bronchopneumonie et lame de pleurésie interlobaire.
Traitement par injections d'hydrosol d'or. — Guérison.

A. P..., 59 ans, journalier, entre le 22 octobre 1904, dans le service de M. Albert Robin, à l'hôpital Beaujon (Salle Louis, n° 4).

La maladie a débuté quatre jours auparavant par un frisson et un point de côté gauche.

23 octobre. — Matité à droite, en arrière du poumon. Au-dessus de la matité, souffle aigu aux deux temps. A gauche, foyer de râles sous-crépitaux. Crachats rouillés. Langue sale. Foie gros et abaissé. Examen des urines : quantité notable d'albumine, de l'urobiline, pas d'acide urique, ni d'indican.



Le diagnostic est pneumonie franche aiguë du poumon droit, épanchement pleural et foyer secondaire à gauche.

24 octobre. — P. = 104.

PRESCRIPTION : Injection de 5 centimètres cubes d'hydrosol d'or.

25 octobre. — P. = 72. Les signes physiques n'ont pas varié.

Examen des urines :

	ALBUMINE	INDICAN	ACIDE URIQUE
A midi.	diminution.	une certaine quantité.	
A 1 heure.	—	—	
A 2 —	—	—	
A 3 —	augmentation.	diminution.	
A 4 —	même quantité qu'à 1 heure.	même quantité qu'à 1 heure.	
A 8 heures du matin.	quantité insensible.	pas d'indican.	apparition d'acide urique.

La défervescence commence.

26 octobre. — La défervescence s'est produite. Râles de retour dans toute l'étendue du poumon. Le souffle diminue.

Urines : Traces d'albumine et d'indican ; avec l'acide azotique, cristaux de nitrate d'urée.

27 octobre. — La défervescence se maintient. Toujours de l'indican dans les urines.

29 octobre. — Le taux des urines s'élève.

1^{er} novembre. — Il y a un peu de diminution de la respiration.

4 novembre. — Le malade quitte le service, guéri, et s'en va en convalescence à Vincennes.

OBSERVATION XXVII

**Pneumonie franche aiguë traitée par des injections d'hydrosol d'or.
Guérison.**

J. V..., 35 ans, chauffeur, entre le 12 novembre 1904 à l'hôpital Beaujon, dans le service de M. Albert Robin (Salle Louis, n° 4).

Le malade est alors au 3^e jour d'une pneumonie franche aiguë du sommet droit. J. V..., a eu un point de côté à droite, un frisson et de la céphalalgie.

13 novembre. — Crachats rouillés. Au sommet droit, souffle tubaire, râles crépitants.

Examen des urines : Traces d'albumine et d'indican.

T. = 39°.

PRESCRIPTION : *Todd, calomel et régime lacté.*

14 novembre. — P. = 100. R. = 36.

Toux légère. En arrière, matité au tiers supérieur du poumon droit, submatité au sommet gauche. Râles crépitants et souffle, à la moitié supérieure du poumon droit. Vibrations exagérées, au tiers supérieur du poumon droit. Bronchophonie. En avant et à droite, râles crépitants.

La pression artérielle est de 10, la pression capillaire de 13.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes d'une solution colloïdale d'or normale à 1 p. 100.*

15 novembre. — La dyspnée diminue.

T. = 37°,8.

Examen des urines :

A 2 heures, beaucoup d'albumine, quantité notable d'indican, traces d'acide urique.

A 4 heures, traces d'albumine, beaucoup d'indican, pas d'acide urique.

A 6 heures, beaucoup d'albumine, beaucoup d'indican, traces d'acide urique.

A 8 heures, beaucoup d'albumine, d'indican et d'acide urique.

P. = 87. R. = 27.

Le souffle tubaire persiste ; voix retentissante ; quelques râles humides

16 novembre. — P. = 78. R. = 24.

Expectoration blanchâtre ; aucune modification des signes stéthoscopiques, sauf que la matité a augmenté en avant.

Urines : Pas d'albumine ; disque de 2 millimètres d'acide urique ; traces d'indican.

A 4 heures du soir T. = 38° 4 ; P. = 84. R. = 36.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale d'or.*

17 novembre. — Râles sous-crépitaux de retour et frottements. Respiration soufflante.

P. = 80. R. = 32.

Examen des urines :

A 6 heures du soir, traces d'albumine et d'indican, 1 centimètre d'acide urique.

A 8 heures du soir, traces d'indican, moins d'albumine, 1 centimètre d'acide urique.

A 10 heures du soir, traces d'indican, 1/2 centimètre d'acide urique, moins d'albumine.

A 8 heures du matin, indican augmente, 1 centimètre d'acide urique, moins d'albumine.

18 novembre. — P. = 80. R. = 28.

Urines : Râles de retour très nets, traces d'albumine, un peu d'acide urique, indican. Amélioration de l'état général.

19 novembre. — Traces insensibles d'albumine : le disque d'acide urique est de 1/2 centimètre.

22 novembre : *Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale d'or à 1 p. 100.*

23 novembre. — T. = 38° 6.

Matité persiste au sommet, avec râles de retour.

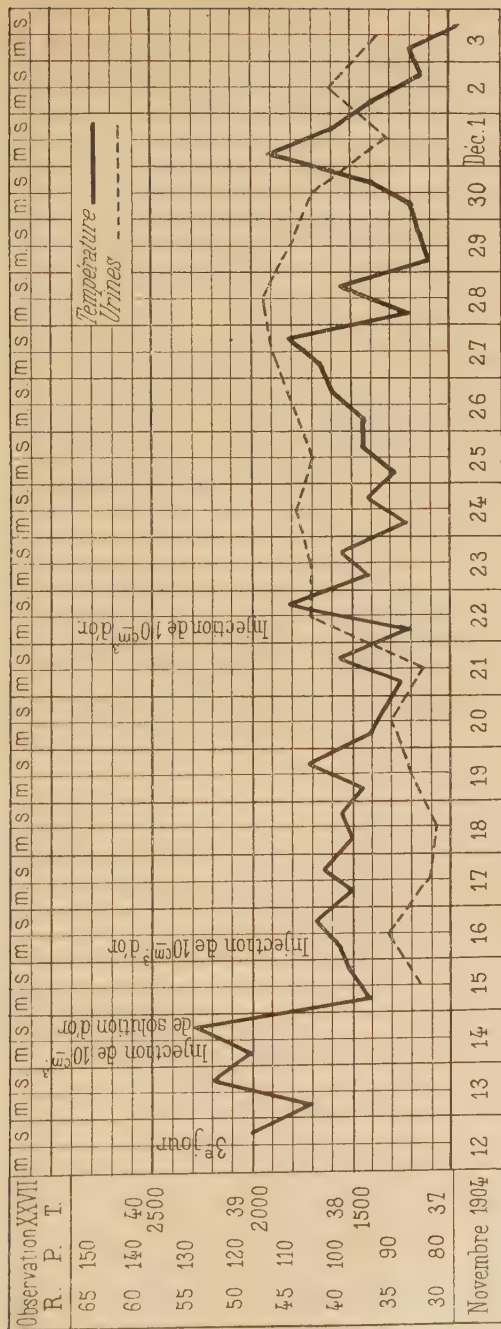
Examen des urines :

A 2 heures, traces d'albumine, léger diaphragme d'acide urique.

A 4 heures, traces d'albumine, léger diaphragme d'acide urique.

A 9 heures, traces d'albumine, léger diaphragme d'acide urique. Indican.

A 8 heures du matin, augmentation de l'albumine et de l'acide urique.



Au bout d'une heure, se produit un dépôt de cristaux de nitrate d'urée.

25 novembre. — Le foyer pulmonaire a disparu.

T. = 37°,6. Traces d'albumine et d'indican.

PRESCRIPTION : *Alimenter le malade.*

27 novembre. — T. = 38°,3.

PRESCRIPTION : 0,30 de pyramidon.

28 novembre. — T. = 37°,4.

PRESCRIPTION : 0,30 de pyramidon.

29 novembre. — T. = 37°,2.

PRESCRIPTION : 0,30 de pyramidon.

1^{er} décembre. — T. = 38°,9.¹

PRESCRIPTION : 0,30 de pyramidon, à continuer pendant trois jours.

3 décembre. — T. = 36°,8.

PRESCRIPTION : *Sirop à l'oxyde blanc d'antimoine.*

OBSERVATION XXVIII

**Pneumonie franche aiguë. — Injection de sérum physiologique
Guérison.**

F. C..., journalier, 30 ans, entre le 19 novembre 1904 à l'hôpital Beaujon, dans le service de M. Albert Robin (Salle Louis, n° 19). F. C. serait souffrant depuis un mois. La maladie actuelle a débuté, il y a deux jours, par un point de côté à droite, des frissons et de la dyspnée.

19 novembre. — T. = 40°,8.

20 novembre. — Expectoration blanchâtre et aérée. Submatité du sommet droit.

Un peu d'albumine dans les urines.

PRESCRIPTION : *Todd, régime lacté.*

23 novembre. — Apparition d'un souffle tubaire dans le tiers supérieur du poumon droit.

24 novembre. — Le souffle tubaire et la matité s'étendent à toute la hauteur du poumon.

25 novembre. — Expectoration toujours blanchâtre et aérée. Dyspnée marquée.

PRESCRIPTION : *Injection de 10 centimètres cubes de sérum physiologique.*

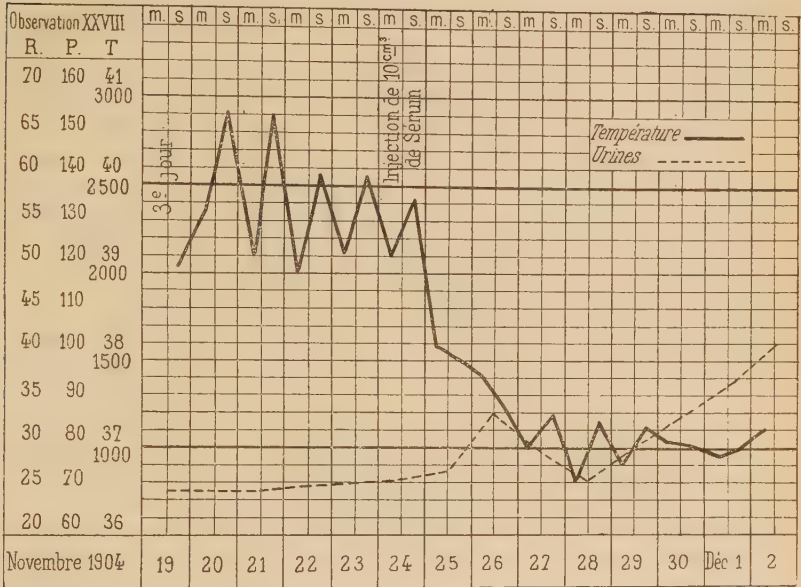
1. Cette élévation de température semble due à une bronchite simple.

25 novembre. — T. = 38°,2. P. = 84. R. = 28.

La dyspnée diminue, le souffle se localise à la base : il est moins fort.

Examen des urines :

A 2 heures, 1 centimètre d'acide urique.



A 5 heures, 1 millimètre d'acide urique, pas d'indican. Abondant culot de nitrate d'urée.

A 8 heures du matin, les urines sont semblables à celles de 5 heures du soir.

26 novembre. — T. = 37°,2. Disque d'acide urique de 1 centimètre. Abondants cristaux de nitrate d'urée.

29 novembre. — Encore un peu de matité. Le souffle a disparu ; râles de retour, qui persistent jusqu'au 31.

Le 2 décembre, le malade se rend à Vincennes, après guérison complète.

OBSERVATION XXIX

Pneumonie droite. — Traitement par injections d'hydrosol d'or. Guérison.

Le nommé A. K..., sénégalais d'origine, 16 ans, domestique, entre le 22 novembre 1904 à l'hôpital Beaujon, dans le service de M. Albert Robin (Salle Louis, n° 12).

La pneumonie dont il est atteint a débuté cinq jours auparavant.

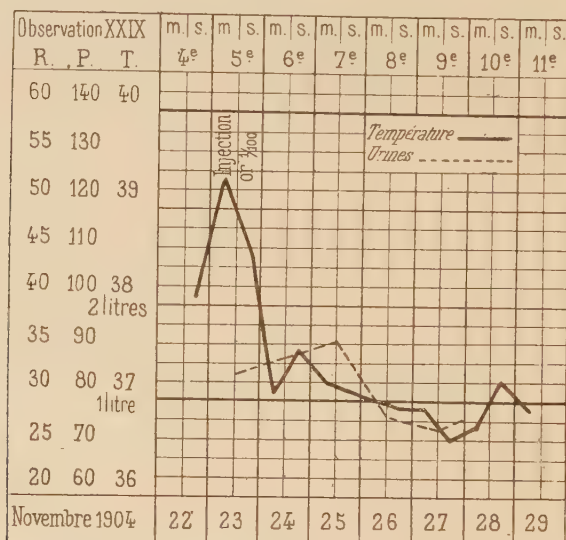
22 novembre. — Expectoration rouillée et souffle tubaire.

PRESCRIPTION : Todd. Régime lacté.

23 novembre. — Injection de 10 centimètres cubes de solution colloïdale d'or à 1 p. 100.

T. = 37°, 3. P. = 114. R. = 45.

Examen des urines : Avant l'injection, 1 centimètre d'acide urique.



24 novembre. — T. = 39°, 5. P. = 87. R. = 28.

Le souffle diminue. Râles crépitants.

Examen des urines :

Deux heures après l'injection : traces d'indican, 1 centimètre d'acide urique.

Quatre heures après l'injection : pas d'indican, augmentation d'acide urique, cristaux de nitrate d'urée.

Six heures après l'injection : pas d'indican, albumine, 1/2 centimètre d'acide urique, pas de nitrate d'urée.

8 heures du matin, un peu d'indican, 1 millimètre d'acide urique, pas de nitrate d'urée.

25 novembre. — Quelques râles sous-crépitaux de retour. Traces d'albumine et d'indican.

28 novembre. — Le malade, complètement guéri, quitte le service.

Nous ajoutons trois observations résumées de M. Barbier, qui ont été publiées dans le bulletin de l'Académie de médecine¹.

OBSERVATION I

Enfant de 4 ans, entré le 17 juin 1904. Bronchopneumonie étendue du sommet gauche, avec souffle dans les fosses sus et sous-épineuses. Phénomènes généraux accentués, avec teint plombé.

Le troisième jour, les lésions se sont étendues à toute la hauteur du poumon, avec phénomènes de réaction nerveuse assez marqués, et recrudescence de fièvre.

Le matin du 21 (le 6^e ou 7^e jour présumé), il n'y a aucun prodrome de défervescence. On pratique une *injection de 5 centimètres cubes de palladium*.

La défervescence se fait dans la nuit, et la température est à 37° le lendemain matin.

OBSERVATION II

Enfant de 14 ans, entré le 17 juin 1904. Entre au 3^e jour (début le 14) d'une bronchopneumonie à foyers multiples :

Sommet droit, sommet gauche, base gauche, avec phénomènes infectieux et albuminurie légère.

Le 19 juin les lésions semblent s'étendre à gauche, en particulier soupçon de pleurésie droite.

Le 20, même situation. *Injection de 5 centimètres cubes de palladium*.

Le 21, le foyer droit semble s'étendre, les signes de pleurésie légère persistent, le point de côté reparait de ce côté; dyspnée, urines rares.

Nouvelle injection de 5 centimètres cubes de palladium.

Défervescence le 22 (8^e jour), avec amélioration des signes fonctionnels et locaux.

L'enfant est resté anémié et languissant pendant les quelques jours qui ont suivi.

OBSERVATION III

Enfant de 14 ans, entré le 28 octobre 1904, au 2^e jour d'une affection pulmonaire, avec fièvre (40°), abattement, courbature, probablement dans

1. Barbier. Note sur l'emploi des métaux à l'état colloïdal. *Bull. Ac. Méd.*, n° 17, 21 décembre 1904, p. 517.

le cours d'une grippe qui dure depuis huit jours. Le 29, herpès de la gorge, épistaxis, urines rares, phénomènes généraux assez marqués pour qu'on élimine la fièvre typhoïde, par l'épreuve de la séroréaction. Localement, congestion massive du poumon droit en arrière, avec bronchite bilatérale.

Le 31 (5^e jour), les lésions se localisent au sommet droit, avec souffle tubaire, phénomène nerveux, délire, etc.

Le 2 novembre (7^e jour), nouveau foyer dans l'aisselle droite, et sous la clavicule droite.

Etat adynamique, crachats hémoptoïques.

Urines rares, non albumineuses.

Le 3 (8^e jour), aucun changement, aucun prodrome de défervescence, *Injection de 5 centimètres cubes d'argent*. Défervescence dans la nuit (9^e jour), complète seulement le 5 au matin (10^e jour).

BIBLIOGRAPHIE

- J.-E. ABELOUS et BIARNÈS. — Pouvoir oxydant du sang. (*Soc. Biol.*, 1894, t. XLVI, p. 596.)
- Pouvoir oxydant du sang et des organes. (*Soc. Biol.*, 1894, t. XLVI, p. 799.)
 - Nouvelles expériences sur le mécanisme des oxydations organiques, (*Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 94.)
 - Sur les ferments solubles oxydants de l'organisme. (XII^e Congrès international de Moscou. Comptes rendus, section II. (*Physiologie et chimie physiologique*), p. 2.)
 - Existence d'une oxydase chez l'écrevisse. (*Soc. Biol.*, 1897, t. L, p. 170.)
 - Oxydase chez les crustacés. (*Soc. Biol.*, 1897, t. XLIX; p. 249.)
 - Sur la présence d'une oxydase chez les mammifères. (*Soc. Biol.*, 1897, t. XLIX, 20 mars, p. 285.)
 - Nouvelles expériences sur l'oxydase des mammifères. (*Soc. Biol.*, 1897, 22 mai, p. 493.)
 - A propos des remarques faites, à la séance du 29 mai, par M. Bourquelot, sur nos dernières communications (*Soc. Biol.*, 1897, 18 juin, p. 559.)
 - Existence, chez les mammifères, de globulines possédant les propriétés des ferments oxydants. (*Soc. Biol.*, 1897, t. XLIX, p. 576.)
- J.-E. ABELOUS. — Sur le pouvoir antitoxique des organes, vis-à-vis de la strychnine. (*Soc. Biol.*, 8 avril 1898, p. 398.)
- J.-E. ABELOUS et BIARNÈS. — Remarques sur une communication de M. Portier. (*Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 494.)
- Existence, chez les mammifères, d'un ferment soluble oxydant l'aldéhyde salicylique. (*Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 495.)
 - Présence dans l'organisme d'un ferment oxydant décomposant l'eau oxygénée. (*Soc. Biol.*, 1899, t. LI, p. 328.)
 - Existence dans l'urine des chiens d'un ferment soluble décomposant l'eau oxygénée. (*Soc. Biol.*, 1899, t. LI, p. 330.)
- J.-E. ABELOUS et ALOY. — Sur l'existence, dans l'œuf de poule, d'un ferment soluble réduisant les nitrates. (*Soc. Biol.*, t. LV, p. 711.)
- Sur quelques conditions d'un ferment oxydant. (*Soc. Biol.*, 1901, n^o 24, p. 891.)
- J.-E. ABELOUS et RIBAUT. — Sur la production d'hydrogène sulfuré par les extraits organiques animaux, et les extraits de levure de bière, en présence du soufre. Caractères non diastasiques de cette réaction. (*Soc. Biol.*, 31 juillet 1903, p. 1078.)

- J.-E. ABELOUS et ALOY. — Existence, chez les végétaux, d'un ferment soluble réduisant les nitrates. (*Soc. Biol.*, 1903, t. LV, p. 1080.)
- Sur l'existence, dans l'organisme animal, d'une diastase à la fois oxydante et réductrice. (*Soc. Biol.*, t. LV, 5 décembre 1903, p. 1355 et 1356.)
- Sur la nature des réductions opérées par la diastase oxydoréductrice de l'organisme. (*Soc. Biol.*, t. LV, 5 décembre 1903, p. 1357 à 1358.)
- Sur l'existence d'une diastase oxydoréductrice chez les végétaux. Action antioxydante des oxydases proprement dites (*Soc. Biol.*, t. LVI, 13 février 1904, p. 222 à 225. *Acad. Sc.*, 8 février 1904, p. 382 à 384.)
- J.-E. ABELOUS. — Sur l'existence d'une diastase oxydoréductrice chez les végétaux. Les conditions de son action. (*Soc. Biol.*, 18 juin 1904, p. 997. *Acad. Sc.*, t. CXXXVIII, 20 juin 1904, p. 1619.)
- J.-E. ABELOUS et BIARNÈS. — Pouvoir oxydant du sang. (*Arch. Physiol.*, 1894, p. 591 à 595.)
- Sur le pouvoir oxydant du sang et des organes. (*Arch. Physiol.*, 1895, t. I, p. 195-199.)
- Mécanisme des oxydations organiques. (*Arch. Physiol.*, 1899, t. I, p. 239.)
- ABELOUS. — Action antitoxique des organes (*Arch. Physiol.*, 1895, t. I, p. 654.)
- J.-E. ABELOUS et BIARNÈS. — Hiérarchie des organes, au point de vue du pouvoir oxydant. (*Arch. Physiol.*, 1896, t. I, p. 311 à 316.)
- ABELOUS. — Dosage des matières à actions réductrices dans les organes. (*Arch. Physiol.*, 1897, p. 1 à 6.)
- ABELOUS et BIARNÈS. — Existence chez les mammifères d'une oxydase globuline. (*Arch. Physiol.*, 1898, p. 664-671.)
- Oxydase chez les crustacés. (*Arch. Physiol.*, 1897, p. 277 à 283.)
- ABELOUS et GÉRARD. — Présence, dans l'organisme animal, d'un ferment réduisant les nitrates. (*Acad. Sc.*, t. CXXIX, p. 56 à 58.)
- Sur la présence, dans l'organisme animal, d'un ferment soluble réducteur. Pouvoir réducteur des extraits d'organes. (*Acad. Sc.*, t. CXXIX, p. 164.)
- Présence simultanée d'une diastase réductrice et oxydante dans les organes des animaux. (*Acad. Sc.*, t. CXXIX, p. 1023.)
- Transformation de la nitrobenzine en phénylamine ou aniline, par un ferment réducteur et hydrogénant de l'organisme. (*Acad. Sc.*, t. CXXX, p. 420.)
- ABELOUS et ALOY. — Sur l'existence, dans l'organisme animal, d'une diastase à la fois oxydante et réductrice. (*Acad. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1573-1576. *Acad. Sc.*, t. CXXXVII, p. 285.)
- ABELOUS et RIBAUT. — Production d'hydrogène sulfuré par les extraits d'organes et les substances albuminoïdes en général. (*Acad. Sc.*, 1903, t. CXXXVII, p. 95-96.)
- Influence de la température sur le développement d'hydrogène sulfuré par les substances albuminoïdes, les extraits d'organes d'animaux et les extraits de levure de bière, en présence du soufre. (*Acad. Sc.*, t. CXXXVII, p. 268 à 270.)
- ABELOUS et BIARNÈS. — Sur l'oxydase des mammifères. (*J. Ph. et Ch.*, (6), 1897, t. V, p. 604. *Soc. Biol.*, séance du 15 mai.)
- ABELOUS et GÉRARD. — Sur la présence, dans l'organisme, d'un ferment soluble réduisant les nitrates. (*J. Ph. et Ch.*, 1899, t. X, p. 103.)
- Sur la présence, dans l'organisme animal, d'un ferment soluble réducteur.

- Pouvoir réducteur des extraits d'organes. (*J. Ph. et Ch.*, 1899, t. X, p. 169.)
- ACHALME. — Ferments solubles du pus. (*Soc. Biol.*, t. LI, p. 568.)
- ACHARD. — Les ferments du sang et leur intérêt chimique. (*Gaz. hebdom. méd.*, 1892, p. 1093.)
- ADRIAN. — Considérations sur les conditions d'activité de la levure sèche. (*Soc. Thérap.*, 1896, 3^e série, IV, p. 352, 379 et 382.)
- Étude pharmaceutique sur les extraits de céréales. (*Soc. Thérap.*, n° 14, 9 décembre 1903, p. 438.)
- ALLIOT et POZZI ESCOT. — Dosage des diastases, et en particulier dosage colorimétrique des oxydases. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXIV, p. 1332.)
- J. ALOY. — Sur les oxydations et les réductions produites par les extraits d'organes. (*Soc. Biol.*, t. LVI, 23 avril 1904, p. 658-659.)
- ARNOLD. — Action du lait frais sur la teinture de gaiac. (*Arch. Pharm.*, juillet 1881, n° 41. *Journ. Pharm.*, octobre 1881, n° 23.)
- ARTHUS. — Glycolyse dans le sang. (*Acad. Sc.*, t. CXIV, p. 605, 1892.)
- Nature des enzymes. (*Jouve*, Paris, 1896.)
- ARTHUS et HUBERT. — Fermentations vitales et fermentations chimiques. (*Acad. Sc.*, 1892, t. CXV, p. 839.)
- Ferments solubles et ferments figurés. (*Arch. Physiol.*, octobre 1892, p. 655 à 663.)
- K. Aso. — Sur le rôle que jouent les oxydases dans la préparation du thé noir. (*Bull. of the Coll. of Agr.* Tokio, t. IV, n° 4, p. 255.)
- Rôle physiologique des oxydases dans les fruits du kaki. (*Bot. Mag.* Tokio.)
- Régénération des oxydases. (*Ch. centr. Bl.* p. 1418, 1902, II. *Bull. agr.*, Tokio, t. V, p. 217.)
- Sur la nature chimique des oxydases. (*Bull. of the coll. of agr.*, Tokio, t. V, p. 481 à 489.)
- AUDEBERT (de Toulouse). — Traitement de l'infection puerpérale par le collargol. (*Soc. obs.*, X^e session (7 et 9 avril 1904, Paris.)
- BACH. — Existence d'eau oxygénée dans les plantes vertes. (*Acad. Sc.*, 1894, t. CXIX, p. 286.)
- Du rôle des peroxydes dans les phénomènes d'oxydation lente. (*Mon. Scient.*, 1897, 4^e série, t. XI, 2^e partie, t. VII, p. 479 à 492.)
- Réduction des azotates dans les plantes. (*Acad. Sc.*, t. CXXII, 1896, p. 1499.)
- Du rôle des peroxydes dans les phénomènes d'oxydation lente. (*Acad. Sc.*, t. CXXIII, 3 mars 1897.)
- A. BACH. — Ueber die Rolle der Peroxyde bei den Erscheinungen der langsamen Oxydation. (*Journ. d. russ. phys. chem. ges.*, t. XXIX, p. 373.)
- BACH et BATTELLI. — Oxydation et dédoublements dans l'organisme animal. (*Laborat. physiol.*, Genève. *Soc. Biol.*, t. LV, p. 732, n° 19, juin 1903.)
- BACH et CHODAT. — V. Chodat et Bach.
- BAEYER. — Phénolphtaline comme réactif des oxydases. (*Ann. chem. Lab.*, 202, 80.)
- BARBIER. — Note sur l'emploi des métaux à l'état colloïdal. *Bull. Ac. méd.*, n° 17 (21 décembre 1904), p. 517.
- G. BABDET. — Les nouveaux remèdes. Paris, Doin, 1984.
- G. BARDET et ALBERT ROBIN. — Action des métaux à l'état colloïdal et des oxydases artificielles sur l'évolution des maladies infectieuses. (*Acad. Sc.*, 21 mars 1904.)

- G. BARDET. — Aperçu sur l'application des oxydases en thérapeutique. (*Bull. général de Thérap.* t. CXLV, 15 mai 1903, p. 703.)
- BARDIER. — Recherches expérimentales sur les oxydations organiques. (*Thèse, Toulouse*, 1895-1896, p. 122, 152.)
- BARUS. — Remarques sur l'argent colloïdal. (*Americ. J. of sciences*, 1903. t. XLVIII, p. 451 à 454.)
- C. BARUS et E.-A. SCHNEIDER. — Nature des solutions colloïdales (en particulier l'argent) (*Zeitsch. Ph. Ch.*, 8, 278, 98.)
- Ueber das Verhalten des festen kolloidalen Silbers gegen den elektrischen Strom. (*Wied. Ann. Phys. und. Chem.*, III, 48, 327 à 337 et 745 à 748.)
- F. BATTELLI et M^{lle} L. STERN. — Richesse en catalase, des différents tissus animaux. (*Acad. Sc.*, avril 1904, t. CXXXVIII, p. 923-924.)
- F. BATTELLI et M^{lle} E. HALLIF. — La catalase dans les tissus des différentes espèces animales. (*Soc. Biol.*, 22 octobre 1904.)
- BATTELLI et M^{lle} STERN. — Sort de l'hépatocalase injectée dans les veines. (*Soc. Biol.*, 19 novembre 1904.)
- Innocuité de l'hépatocalase injectée dans les veines. (*Soc. Biol.*, 26 novembre 1904.)
- BATTESTI et BARRAJA. — Extraction de divers ferments solubles existant dans le rein humain. Action des produits diastasiques du rein sur divers médicaments (*Soc. Biol.*, t. LV, p. 820-821, 1903.)
- BAUBIGNY. — Dosage de Manganèse (*Acad. Sc.*, 1902. t. CXXV, p. 965.)
- J. BEHRENS. — Ueber die oxydirende Bestandtheile, und die Fermentation des deutschen Tabak (Oxydasen und Peroxydasen). — Sur les éléments oxydants et la fermentation du tabac allemand. (*Centr. Bl. Bakdu. Parasken.*, II, 7, 1, 12.)
- M.-V. BEIJERINCK. — Sur la présence de glucosides et d'oxydases dans les racines de quelques plantes du genre Spirée. (*Centr. Bl. Bakt.*, II, 5, 425-429.)
- Sur la fermentation de l'indigo. (*Acad., von Wetenschappen*, Amsterdam.)
- BENEDICENTI et SANDRI. — Pouvoir réducteur des muscles dans l'asphyxie lente et l'oxyde de carbone. (*J. de Physiol. Pathol. gén.*, 1901, p. 471.)
- C. BERGTHEIL. — The fermentation of the indigoplant (Fermentation de l'indigotier). (*Journ. of the chem. Soc.*, juin 1904, p. 872 à 892.)
- CLAUDE BERNARD. — Le problème de la physiologie générale en science expérimentale, p. 99.
- Cours de Physiologie générale au Muséum d'Histoire naturelle. (*Revue scientifique*, juin 1876, p. 584.)
- G. BERTRAND. — Sur le latex de l'arbre à laque. (*Acad. Sc.*, 1894. t. CXVIII, p. 1215.)
- G. BERTRAND et MALLÈVRE. — Sur la pectase et la fermentation pectique. (*Acad. Sc.*, t. CXIX, p. 1012, 1894 et CXX, p. 110, 1895.)
- G. BERTRAND. — Sur la laccase et le pouvoiroxydant de cette diastase. (*Acad. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 266.) (*Arch. Physiol.*, XXVIII, 1896, p. 23, et *Acad. Sc.*, t. CXVIII, p. 1215.)
- Recherche et présence de la laccase dans les végétaux. (*Acad. Sc.*, 1895, t. CXXI, p. 166.)
- Sur la présence simultanée de la laccase et de la tyrosinase dans les champignons. (*Acad. Sc.*, t. CXXII, p. 463, 1896.)
- Sur les rapports qui existent entre la constitution chimique des composés

- organiques et leur oxydabilité sous l'influence de la laccase (*Acad. Sc.*, 1896, t. CXXII, p. 1132.)
- G. BERTRAND. — Sur une nouvelle oxydase, ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. (*Acad. Sc.*, 1896, t. CXXII, p. 1215.)
- Sur l'intervention du manganèse dans les oxydations provoquées par la laccase. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1032.)
- Sur l'action oxydante des sels manganeux et sur la composition chimique des oxydases. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1355.)
- Sur le bleuissement de certains champignons. (*Acad. Sc.*, 1901, t. CXXXIII, p. 1233, 12 octobre 1901.)
- Sur le bleuissement de certains champignons du genre *Boletus*. (*Ann. Inst. Past.*, XVI, p. 179 à 184, 1902.)
- Préparation du bolétole. (*Acad. Sc.*, t. CXXXIV, p. 124.)
- Latex de l'arbre à laque. Nouvelle diastase contenue dans le latex. (*Soc. Biol.*, 1894, t. XLVI, p. 478.)
- BERTRAND et BOURQUELOT. — Laccase dans les champignons. (*Soc. Biol.*, 1895, t. XLVII, p. 579.)
- G. BERTRAND. — Laque et Laccase. Oxydations diastasiques. (*Arch. Physiol.*, 1896, t. I, p. 23.)
- Laque et laccase. (*Arch. Physiol.*, 1896, XXVIII, p. 23.)
- Recherches sur le suc laiteux de l'arbre à laque du Tonkin. (*Soc. chim.*, XI, p. 717-721, et *Acad. Sc.*, t. CXVIII, p. 1215 à 1218.)
- Force oxydante de la laccase (*Soc. chim.*, t. XII, p. 361 à 365.)
- Sur la laccase (*Soc. chim.*, 3^e série, t. XIII, p. 361.)
- Rapport entre la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité sous l'influence de la laccase (*Soc. chim.*, t. XV-XVI, n^o 11, p. 689.)
- Rapport entre la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité sous l'influence de la laccase (*Soc. chim.* (3), t. XV, p. 791 et (3), t. XIII, p. 361, *Ann. chim. physiq.* (7), IV, p. 271.)
- Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale (*Russula Nigricans*) (*Soc. chim.* (3), t. XV et XVI, p. 793.)
- Séparation de la laccase et de la tyrosinase, dans le suc de certains champignons (*Soc. chim.* (3), t. XV-XVI, p. 1218.)
- La laccase (*Ann. chim. phys.* (7), t. XII, p. 115-140.)
- Sur la recherche et la présence de la laccase dans les végétaux (*J. Ph. Chim.*, 1895, t. II, p. 280.)
- Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale (*J. Ph. Chim.*, 1896, t. III, p. 607. *Acad. Sc.*, t. CXXII, p. 1215, 1896.)
- Sur l'intervention du manganèse dans l'oxydation provoquée par la laccase (*J. Ph. et Chim.* (6), 1897, t. V, p. 545. *Acad. Sc.*, t. CXXIV, p. 1032.)
- Sur l'action oxydante des sels de manganèse et sur la constitution chimique des oxydases (*J. Ph. et Ch.*, 1^{er} juillet 1897 (6), t. VI, p. 30. *Acad. Sc.* (14 juin 1897), t. CXXIV, p. 1355.)
- Sur l'oxydation du gaiacol par la laccase. (*Acad. Sc.*, 28 déc. 1903, t. CXXVII, p. 1269 à 1272.)
- BEYER. — Das Verhalten des löslichen Silbers im Körper. (De la manière dont se comporte l'argent soluble dans l'organisme) (*Therap. Monatsh.* (15), t. VI, p. 8 et 10. *München Med. Wochenschr.* (49), p. 331 à 336.)
- Samuel Laurence BIGFLOW. — Katalytische Wirkungen auf die Geschwindig-

- keit der Oxydation des Natriumssulfits durch den Sauerstoff der Luft. (Actions catalytiques exercées sur la rapidité de l'oxydation du sulfate de soude par l'oxygène de l'air.) (*Zeitschr. Phys. Chem.* (26), p. 492-532.)
- BILLITZER. — Solutions métalliques colloïdales. (*Ber. D. chem. Gesell.* (35), p. 1229.)
- J. BILLITZER. — Sur les métaux colloïdaux. (Verhandlung der Versuche Deutscher Naturforscher und Aerzte. (1902, p. 19 à 21.)
- Elektrische Herstellung von kolloidalen Quecksilber, und einiger neuen kolloidalen Metallen. (Préparation, par l'électricité, du mercure colloïdal et d'autres nouveaux métaux colloïdaux, 1902. (*Ber. d. D. chem. Gesell.*, t. XXXV (2), p. 1929 à 1935.)
- Une théorie des colloïdes et suspensions. (*Zeitsch. Phys. Chem.*, t. XLV, p. 307 à 330.)
- Versuch einer Theorie der Mechanischen und Kolloidalen Suspensionen, 1902. (*Wien. Ber.*, t. CXI, p. 1393 à 1432.)
- Wilhelm BILTZ. — Sur les hydroxydes colloïdaux. (*Ber. D. chem. Ges.*, t. XXXV, p. 4431 à 4438.)
- BILTZ. — Ueber Absorptionsverbindungen der Kolloïde. (*Zeits. Angew. Ch.* 29 septembre 1903, Heft, 39, p. 941.)
- C. BINZ. Die Oxydation des arsenigen Saure durch Organsäfte. (Oxydation de l'acide arsénieux par les extraits organiques.) (*Arch. exper. Pathol. u. Pharm.*, t. XXVI, p. 275 à 284.)
- J. Cb. BLAKE. — Les couleurs des modifications allotropiques de l'argent (traduit d'après *Amer. Sillim. of Sciences*, 6 novembre 1903). (*Z. anorg. Ch. Heft. 2 Band.* (37), p. 243 à 251.)
- Farbungen des allotropen Silbers. (*Am. J. of Sciences* (4), t. XVI, p. 282 à 288.)
- W.-J.-A. BLISS. — Bildung und Faltung der Suspensionen. (Formation et précipitation des colloïdes.) (*Physical Review.*, t. II, n° 11.)
- B. BLONDEL. — Propriétés physiologiques et thérapeutiques d'un sérum retiré du lait. (*Revue de Thérapeut.* (1^{er} juin 1903) 14^e Congrès international de médecine, Madrid, avril 1903.)
- FRIEDRICH BÖCK. — Sur les métaux colloïdaux et quelques autres colloïdes inorganiques. (*Oster ch. Zg.*, t. VI, p. 49 à 54.)
- Max. BODENSTEIN. — Katalyse und Katalysatoren. (Catalyse et catalysateurs). (*Chem. Zg.* (26), t. XXVI, 1075 à 1079.)
- G. BODLANDER. — Technische Bedeutung der Katalyse (applications techniques de la catalyse), 2^e section du 5^e Congrès für angewandte Chemie (Berlin), (3^e section du 5^e Congrès de chimie appliquée, Berlin). (*Z. f. Electroch.*, t. IX, p. 732 à 736. *Analysé dans Z. anorg. Ch.*, 16 juin 1903, Heft. (24), p. 580.)
- Ch. BOHR et HENRIQUEZ. — Lieu de consommation de l'oxygène. (*Arch. physiol.*, 1897, p. 459.)
- Joseph BONDI. — Ueber Fermente im Fruchtwasser. (Les Ferments des eaux de l'Amnios). *Wien. Centr. Bl. f. Gynäk.*, n° 21, 1903.)
- Théophile BONDOUR. — Sur l'oxydase du gui. (*Bull. des Sciences pharmacologiques*, février 1905.)
- BOUCHARD. — Les tendances nouvelles de la thérapeutique. (*Presse médicale*, 31 déc. 1902.)
- BOUFFARD. — Sur le passage des vins (*Acad. Sc.*, 1894, t. I ou CXVIII, p. 827.)
- Oxydase des vins. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 706.)

- BOUFFARD. — Oxydase des vins. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1053.)
- BOUFFARD et SÉMICHON. — Contribution à l'étude de l'oxydase des raisins. Son utilité dans la vinification. (*Acad. Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 423.)
- BOUFFARD. — Action de SO_2 sur l'oxydase et la matière colorante du vin rouge. *Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 1380.)
- BOUFFARD et SÉMICHON. — Contribution à l'étude de l'oxydase des raisins. Son utilité au point de vue de la vinification. (*J. Ph. et chim.*, 1890, t. VII, p. 250.)
- BOUFFARD. — Observations sur quelques propriétés de l'oxydase des vins. (*J. Ph. et ch.* (6), 1^{er} juin 1897, t. V, p. 548. *Acad. Sc.*, t. CXXIV, p. 706.)
- J. BOUGAULT. — Sur la recherche de la tyrosine dans divers produits d'origine animale. (*Soc. Biol.*, 14 mai 1897, p. 455.)
- Oxydation de la morphine par le suc de *Russula delica*. (*J. Ph. et chim.*, 1902, t. XVI, p. 49.)
- Oxydation de la morphine par le suc de *Russula delica*. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 1361.)
- Em. BOURQUELOT. — Ferments solubles. (Paris 1896, p. 49, 53, 116, 119.)
- Altération des médicaments par oxydation. (Congrès de médecine, 1900. *Presse médic.*, 20 octobre 1900, p. 287.)
- Action d'un ferment soluble hydratant et d'un ferment soluble oxydant. (*Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 314.)
- Les ferments oxydants dans les champignons. (*Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 811. N° du 18 juillet.)
- Ferment oxydant des champignons. Influence de la réaction du milieu sur son activité. (*Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 825.)
- Sur quelques propriétés des solutions aqueuses chloroformées de ferment oxydant des champignons, et sur la durée de l'activité de ces solutions. (*Soc. Biol.*, 13 nov. 1896, t. XLVIII, p. 893.)
- Le gaiacol comme réactif des ferments oxydants. (*Soc. Biol.*, 13 nov. 1896, t. XLVIII, p. 896.)
- Présence de ferments oxydants dans quelques substances médicamenteuses. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 25.)
- Remarques sur les matières oxydantes que l'on peut rencontrer dans les êtres vivants. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 402 à 406.)
- Propriétés du carmin d'indigo qui se rapprochent des ferments oxydants naturels. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 453.)
- Durée de l'activité des ferments oxydants des champignons en solution dans la glycérine. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 454.)
- Em. BOURQUELOT et BOUGAULT. — Action de l'acide cyanhydrique sur l'action oxydante du sulfate de cuivre. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 498.)
- Em. BOURQUELOT. — A propos d'une communication de MM. Abelous et Biarnès. (*Soc. Biol.*, 29 mai 1897, p. 509.)
- Remarques sur les matières oxydantes qu'on peut rencontrer chez les êtres vivants. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 687.)
- Remarques à propos de la communication de G. Lenossier sur les ferments oxydants. (*Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 381.)
- Em. BOURQUELOT et HÉRISSEY. — Recherches relatives à la question des antiferments. (*Soc. Biol.*, 1903, t. LV, p. 177.)
- Em. BOURQUELOT et G. BERTRAND. — Laccase dans les champignons. (*Acad. Sc.*, 1895, t. CXXI, p. 783.)
- Em. BOURQUELOT. — Des composés oxydables sous l'influence du ferment oxydant des champignons. (*Acad. Sc.*, 1896, t. CXXIII, p. 315.)

- Em. BOURQUELOT. — Action du ferment soluble oxydant des champignons, sur les phénols insolubles dans l'eau. (*Acad. Sc.*, 1896, t. CXXIII, p. 423.)
- Em. BOURQUELOT et HÉRISSEY. — Ferments solubles produits pendant la germination de certaines graines. (*Acad. Sc.*, 1900, t. XLII, p. 130.)
- Em. BOURQUELOT et MARCHADIER. — Etude de la réaction provoquée par les ferments oxydants indirects (anaéroxydases). (*Acad. Sc.*, t. CXLVIII, p. 1432. *Soc. Biol.*, 27 mai 1904, p. 859 à 860.)
- Em. BOURQUELOT et BERTRAND. — Ferments oxydants des champignons. (*J. Ph. et Ch.*, 1896, t. III, 1897.)
- Coloration des tissus et du suc de certains champignons, au contact de l'air. (*J. Ph. et Ch.*, 1896, t. III, p. 177.)
- Em. BOURQUELOT. — Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons. (*J. Ph. et Ch.*, 1896, t. IV, p. 145.)
- Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons. (*J. Ph. et Ch.*, 1896, t. IV, p. 241.)
 - Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons. Son action sur les dérivés étherés des phénols. (*J. Ph. et Ch.*, 1896, t. IV, p. 440.)
 - Ferments oxydants et médicaments. (*J. Ph. et Chim.*, 1896 (6), t. IV, p. 481.)
- Em. BOURQUELOT et HARLAY. — Recherche de la tyrosine dans quelques champignons. (*J. Ph. et Ch.*, 1896, t. IV, p. 548.)
- Em. BOURQUELOT. — Nouvelles recherches sur le ferment oxydant des champignons. Son action sur les amines aromatiques. (*J. Ph. et Ch.* (6), 1897, t. V, p. 8.)
- Remarques sur les matières oxydantes, que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. (*J. Ph. et Ch.* (6) 1897, t. V, p. 465.)
- Em. BOURQUELOT et BOUGAULT. — Sur quelques nouvelles réactions de l'acide cyanhydrique. Influence de cet acide et de la chaleur, sur l'action oxydante du sulfate de cuivre. (*J. Ph. et Ch.* (6), 1897, t. VI, p. 120.)
- Sur les ferments à base de cuivre. (*J. Ph. et Ch.*, 1^{er} août 1897.)
- Em. BOURQUELOT et NARDIN. — Sur la préparation du gentianose. (*J. Ph. et Ch.* (6) 1898, t. VII, p. 289. *Acad. Sc.*, 1898, p. 280.)
- Em. BOURQUELOT. — Sur la physiologie du gentianose. Son dédoublement par les ferments solubles. (*J. Ph. et Ch.* (6), 1898, t. VII, p. 369.)
- Em. BOURQUELOT et HÉRISSEY. — Tyrosine, leucine, asparagine dans la gousse verte de la grosse fève. Cause du noircissement de cette gousse, à la maturité. (*J. Ph. et Ch.*, 1898, t. VIII, p. 385.)
- Em. BOURQUELOT. — Remarques sur les matières oxydantes des plantes vasculaires. (*J. Ph. et Ch.*, 1899, t. IX, p. 390.)
- Em. BOURQUELOT et HÉRISSEY. — Sur la constitution du gentianose. (*J. Ph. et Ch.* (6) 1901, vol. XIII, p. 305. *Soc. Biol.*, 1901, vol. LIII, p. 236.)
- Em. BOURQUELOT. — Champignons se colorant à l'air. (*Soc. Mycol. de France*, 1896, vol. XII, p. 23.)
- Sur la présence générale, dans les champignons, d'un ferment oxydant agissant sur la tyrosine. Sur le mécanisme de la coloration du chapeau de ces végétaux. (*Soc. Mycol. de France*, 1897, vol. XIII, p. 65.)
- Léon BOUTROUX. — Le pain, Baillière et fils, Paris.
- Sur la fermentation panaière. (*Acad. Sc.*, 1891, t. CXIII, p. 203.)
 - Sur les causes qui produisent la couleur du pain bis. (*Acad. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 934.)

- BRANDEBURG. — Sur la réaction des leucocytes envers la teinture de gaïac. (*München. Mediz. Woch.*, n° 6, 6 février 1900, p. 183 à 186.)
- Réactions des leucocytes à la teinture de gaïac. (*Revue de Pathol. interne* 1900, p. 143.)
- BRÉAUDAT. — Indigo. (*Acad. Sc.*, 1898, t. CXXVII, p. 769.)
- Indigo. (*Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 1031.)
- Sur le mode de formation de l'indigo dans les propriétés d'extraction industrielle. Fonctions diastasiques des plantes indigifères. (*J. Ph. et Ch.* (1898); t. VIII, p. 556. *Acad. Sc.*, 14 novembre 1898.)
- Nouvelles recherches sur les fonctions diastasiques des plantes indigifères. (*J. Ph. et Ch.*, 1899, t. X, p. 188. *Acad. Sc.*, 12 juin 1899, t. CXXVIII, p. 1478.)
- Constitution chimique des ferments solubles oxydants. (*Ann. Hyg. et Méd. colon.*, 1899, t. II, p. 365 à 377.)
- BREDIG et MULLER VON BERNECK. — Sur la catalyse par le platine et la dynamique chimique de l'eau oxygénée. (Ferments inorganiques). (*Z. physik. Ch.*, 1899, ch. XXXI, p. 258 à 353.)
- Ueber anorganische Fermente. I. Ueber Platinkatalyse und die chemische Dynamik von Wasserstoffsuperoxyd. (Sur les ferments inorganiques. I. Sur la catalyse par le platine et la dynamique chimique de l'eau oxygénée. *Z. physik. Ch.*, 1900, chap. 1, t. XXXI, p. 258 à 353.)
- BREDIG et IKÉDA. — Ueber anorganische Fermente. II. Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. (Sur les ferments inorganiques. II. Paralysie par les poisons, de la catalyse produite par le platine). *Z. physik. Ch.*, t. XXXVII, p. 1 à 68.)
- G. BREDIG et W. REINDERS. — Anorganische fermente. III. Die Goldkatalyse des Wasserstoffsuperoxyd. (Sur les ferments inorganiques. III. La catalyse de l'eau oxygénée par l'or). (*Z. physik. Ch.*, 1901, t. XXXVII, p. 323 à 341.)
- G. BREDIG. — Anorganische Fermente. (Les ferments inorganiques), (Leipzig, Verlag. v. Engelmann. *Z. physik. Ch.*, t. XXXVII, p. 1, 38, 122.)
- Quelques applications de l'arc lumineux électrique. (*Z. f. Elektroch.*, IV, p. 514-515 (Leipzig). Hauptversuche der Elektrochemische Gesellschaft. (Recherches de la Société Electrochimique, 14 avril 1898.)
- Actions diastasiques du platine colloïdal et d'autres métaux. (*Acad. Sc.*, t. CXXXII, 1901, p. 490 à 492.)
- Analogies entre les actions diastasiques du platine colloïdal et de celle des diastases organiques. (*Acad. Sc.*, t. CXXXII, 4 mars 1901, p. 576.)
- Darstellung kolloidaler Metallösungen durch electrische Zerstaubung. (Préparation de solutions métalliques colloïdales par pulvérisation électrique). (*Zeitsch. angew. Ch.*, 11 octobre 1898. Heft, 41, p. 951.)
- BREDIG et F. HABER. — Ueber Zerstaubung von Metallkathoden bei der Elektrolyse mit Gleichström. (Pulvérisation de la cathode métallique au cours de l'électrolyse). (*Ber. D. ch. Ges.*, 1898 (31), p. 2741 à 2752 (Leipzig.)
- BREDIG. — Ueber kolloidales Kadmium (Cadmium colloïdal). (*Z. Phys. Ch.* (32), p. 127 à 128 (Leipzig.)
- G. BREDIG et COEHN. — Ueber kolloidale Lösungen. Bemerkungen zu den Abhandlungen von Stoeckl, Vanino und Stark. (Sur les solutions colloïdales. Remarques à propos des communications de Stoeckl, Vanino et Stark). (*Z. Physik. Ch.* (32), p. 129 à 132.)

- G. BREDIG. — Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. (Paralysie par les poisons de la catalyse du platine). (*Z. Physik. Ch.* (38), p. 122, 124.)
- G. BREDIG et WEIMMAYR. — Eine periodische Kontaktkatalyse. (Une catalyse de contact périodique). (*Z. physikal. Ch.*, 42 601.)
- G. BREDIG. — Die Principen der Anwendung der elektrischen Endosmose und damit zusammenhängenden Erscheinungen des kolloïdalen Zustandes. (Les principes de l'emploi de l'endosmose électrique et les manifestations de l'état colloïdal.)
- X^e Sektion der V^e international Kongress für angewandte Chemie. Berlin [66] X^e section du V^e Congrès international de chimie appliquée et Z. f. Electrochemie, 9, 738 à 739.
- BREDIG. — Die Elemente der chemischen Kinetik mit besonderer Berücksichtigung der Katalyse und der Fermentwirkung. (Les éléments de cinétique chimique et en particulier, considérations sur la catalyse et l'action des ferments. (*Ergeb. der Physiol.*, 1902, I, 134-212.)
- Ueber die Heterogenität der Kolloïdalensole. *Ann. Phys.*, 4, 11, 218, 222. (Sur l'hétérogénéité des solutions colloïdales.)
- BRETEAU. — Sur la valeur de la teinture de gaïac comme réactif des agents d'oxydation. (*J. Ph. et ch.*, 1898, VII, 569.)
- BRICEMORET. — Ferments en thérapeutique. (*Revue générale de médecine et de thérapeutique*, 1897, p. 790.)
- BRICEMORET et JOANIN. — Ferment oxydant de la digitale. (*J. Ph. et Ch.*, 1^{er} décembre 1898.)
- Note sur les conditions physiologiques de présence des principes actifs dans les végétaux (*Soc. therap.*, 1898, 448.)
- BROCADET. — Argent colloïdal. Collargol. (*J. Ph. et Ch.*, 6^e série, 1903, p. 103 à 105.)
- Johannes BRODE. — Katalyse bei der reactions zwischen H²O² et III. (Catalyse au cours de la réaction de l'eau oxygénée sur l'acide iodhydrique.) (*Z. Phys. Chem.*, 1901, 37, p. 257-307.)
- BRÜCKE. — Van Deens Blutprobe und Vitalis Eiterprobe. (L'essai du sang de Van Deens et l'essai du pus de Vitali. (*Sitz Ber. d. K. Akad. Wissenschafte in Wien*, 1889, XCVIII, Bd. III, ab Marzheft.)
- G. BRUN et PAPPADA. — Sur la nature et les propriétés des solutions colloïdales. (*Gaz. chem. Ital.*, 31, p. 244 à 252.)
- Georges BRUNNER. — Sur l'argent soluble et son action thérapeutique. (*Fortsch. der Medizin.*, IV^e, XV^e, III^e, p. 381 à 388.)
- LOBRY DE BRUYN. — Der physikalische Zustand von in Wasser unlöslichen Stoffen, die in einem gelatinösen Mittel gebildet sind. (L'état physique des substances insolubles dans l'eau, qui se forment dans un dissolvant gélatineux). (*Rec. trav. chem.*, Pays-Bas, 19, p. 236 à 249.)
- BÜCHNER. — Modification colloïdale du sulfate de baryum. (*Chemik. Zeit.*, 17, 878.)
- E BÜCHNER. — Ueber Zellenfreie Gährung. (Sur la fermentation, en l'absence de cellules). (*Oester. chem. Zeit.*, 1898, n^o 7.)
- Alkoolische Gährung ohne Hefezellen. (Fermentation alcoolique sans cellules de levure). (1897, *Ber. D. D. ch. Ges.*, t. XXX, p. 117.)
- Ueber Zellenfreie Gährung. (Sur la fermentation en l'absence de cellules. (*Ber. D. ch. Ges.*, 31, 568 à 574 et 1110.)
- Procédé pour la fabrication des levures d'attente. Brevet allemand, 1897, 2668, n^o 97240.)
- Sur la zymase. (*Wöchensch. Brau.*, 18, 197 à 201.)

- E. BÜCHNER. — Zymase aus getödteter Hefe. (Zymase extraite des cellules mortes. (*Ber. D. ch. Ges.*, 33, 3307 à 3310.)
- BÜCHNER et Albert SPUTTA. — Zymasebildung in der Hefe. (Formation de zymase dans la levure). (*Ber. D. ch. G.*, 35, 1703 à 1706.)
- J. BÜCHNER et J. MEISENHÄIMER. — Enzyme bei Spaltpilzgärungen. (Présence d'enzymes dans les fermentations provoqués par les schizomycètes). (*Ber.*, 36, 634.)
- BUNGE. — (*Chimie Biol.*, 2^e édit. française, p. 241.)
- BURNS. — Sur les colloïdes. Congrès International de chimie appliquée, Berlin. (*Z. Angew. Ch.*, 16 juin 1903, Heft., 24, p. 582.)
- B.-H. BUXTON. — Enzyme in tumors. (Présence d'enzymes dans les tumeurs). (*Journal of the medical research.*, mai 1903, 356-371.)
- BYLA (Pierre). — Les produits biologiques médicaux, Paris. Rousset, 1905.)
- G. CAGNETTO. — Réaction de la teinture de gaiac sur quelques variétés de leucocytes. (*Archive par le science mediche.*, XXVI, 1902, 221 à 228.)
- CAHEN. — Le collargol en art dentaire. Odontologie. 1903, I, p. 389. (*Presse médicale*, n° 96, 3 décembre 1903, p. 836.)
- L. CAMUS. — L'influence de la chaleur sur l'oxydation de la bile. (*Soc. Biol.*, 3 avril 1897.)
- CAMUS. — Entérokinase et sécrétine. (*Soc. Biol.*, t. LIV, 1902, p. 513.)
— Transformation possible de l'entérokinase en sécrétine. (*Soc. Biol.*, 1902, t. LIV, p. 898.)
- L. CARCANO. — Action du gaiac sur lait additionnée de térébenthine. (*Bolletino chemico farmaceutico*, 15 août 1896.)
- CAREY LEA. — Sur les modifications allotropiques de l'argent. (*Am. J. of Sciences*, t. XXXVII, p. 476-91, t. XXXVIII, p. 47 à 50. Philadelphie.)
— Action de la lumière sur l'argent allotropique. (*Am. J. of Sciences*, t. XXXVIII, p. 129.)
— Les propriétés de l'argent allotropique. (*Am. J. of Sciences*, t. XXXVIII, p. 327 à 340.)
— Argent allotropique. Argent bleu, formes soluble et insoluble. (*Philosophical Magazine* [5], t. XXXII, p. 337 à 342.)
— Remarques sur l'argent. (*Zeitschr. anorg. Ch.*, t. III, p. 180.)
— Sur les solutions d'argent métallique. (*Zeitschr. anorg. Ch.*, VII, p. 341 à 342. *Am. Jour. of Sciences*. XLVIII, 343, 3.)
- CARLES. — Valériane et oxydase. (*J. Ph. et ch.*, 1900, t. XII, p. 148.)
— Médicaments et oxydases. (*Répertoire de pharmacie*, 1901, p. 246.)
- Paul CARNOT. — Ferment oxydant de la salive et de quelques autres sécrétions. (*Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 552.)
- G. CARRIÈRE. — Sur la présence d'oxydases indirectes dans les liquides normaux et pathologiques de l'homme. (*Société centrale de médecine*, 25 juin 1899, p. 234 à 239.)
— Sur la présence d'oxydases indirectes dans les liquides normaux et pathologiques de l'homme. (*Soc. Biol.*, 24 juin 1899, t. LI, 561, 11^e série.)
- CAVAZZANI. — Présence d'un ferment oxydant dans le liquide cérébrospinal. (*Centr. bl. Physiol.*, 22 décembre 1900, t. XIV, p. 473-476 et *Ferrara. Verl. Bresciani.*)
— Ferment oxydant dans le liquide cérébrospinal. *Policlinico*, 1900, 7, fasc., 8, p. 241. (*Centralbl. f. Physiol.*, XIV, 473-476.)
- P. CAZENEUVE. — Propriétés oxydantes et décolorantes des noirs. (*Acad. Sc.*, 1890, t. CX, p. 788.)

- P. CAZENEUVE. — Ferment oxydant soluble dans la casse des vins. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 406.)
- Propriété des ferments de la casse des vins. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 781.)
- Sur l'oxydase de la casse des vins. (*Soc. ch.*, [3] XVII, p. 529 à 535. *Acad. Sc.*, CXXIV, p. 406 à 781.)
- Sur le ferment soluble oxydant de la casse des vins. *J. Ph. et ch.*, [6], 1897, t. V, p. 273.)
- M. CENTNERSZWER. — Sur l'influence catalytique de certains gaz et vapeurs sur l'oxydation du phosphore. (*Zeitschr. Physik.*, Ch. xxvi, 1 à 246.)
- TALBOT, R. CHAMBERS. — Enzymes in the treatment of nasal polypi, angioma of the nose and Chronic otitis. (Emploi des enzymes dans le traitement des polypes nasaux et de l'otite chronique). (*The Journ. of the american medical association*, 4 novembre 1899, Chicago, XXXIII, p. 1146-1147.)
- CHARRIN. — Extraits thyroïdiens. Leur influence sur la nutrition. (*Soc. Biol.*, 1894, XLVI, p. 858.)
- A. CHASSEVANT et POSTERNAK. — Sur quelques propriétés de l'argent colloïdal. (*Soc. Biol.*, LX, 28 mars 1903, p. 433.)
- CHASSEVANT. — Argent colloïdal. (*Presse médicale*, 4 avril 1903.)
- A. CHASSEVANT et POSTERNAK. — Propriétés de l'argent colloïdal obtenu par la méthode de Carey Lea légèrement modifiée. (*Union pharmaceutique*, juillet 1903, p. 308.)
- Propriétés de l'argent colloïdal. (*Soc. chim.*, (3) XXX, p. 543.)
- CHODAT et BACH. — Rolle der Peroxyde in der Chemie lebenden Zelle. (Rôle des peroxydes dans la chimie des cellules vivantes). (*Ber. D. Ch. Ges.*, 1902, XXXV, p. 1275 à 1279.)
- Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. (Rôle des peroxydes dans la chimie des cellules vivantes). II. Peroxydebildung in der lebenden Zellen (Formation des peroxydes dans les cellules vivantes). (*Ber. D. Ch. Ges.*, XXXV, p. 2465 à 2470, 2^e vol.)
- Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. (Rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante). III. Die oxydierende Fermente erzeugern die Peroxyde. (Les ferments oxydants sont des corps qui excitent les peroxydes. (*Ber. D. Ch. ges.*, 1902, p. 3943 à 3946.)
- Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. (Rôle des peroxydes dans la chimie de la culture vivante). IV. Ueber Peroxydase. (Sur la peroxydase). (*Ber. D. ch. Ges.*, XXXVI, p. 600 à 665.)
- Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. (Le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante). V. (Décomposition des soi-disant oxydases en oxygénases et peroxydases. (*Ber. D. ch. Ges.*, XXXVI, p. 606 à 608.)
- Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. (Rôle des peroxydes dans la chimie des cellules vivantes). VI. Ueber Katalase. (La catalase). (*Ber. D. ch. Gesel.*, XXXVI, 1756 à 1761.)
- Sur l'état actuel de nos connaissances sur les ferments oxydants végétaux. (*Biochemische centrbl.*, 15 mai et 1^{er} juin 1903, n° 11 à 12.)
- Ueber die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. (Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie des cellules vivantes). Ueber chemische Natur der Oxydase (Sur la constitution chimique des oxydases. (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXVII, 23 janvier 1904, p. 36 à 43.)
- Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden

- Zelle, VIII. Ueber die Wirkungsweise der Peroxydasen (Recherches sur le rôle des peroxydes dans les cellules vivantes. Sur le mode d'action de la peroxydase). (*Ber. D. D. ch. Ges.*, t. XXVII, 16 avril 1904, p. 1342 à 1348.)
- CHODAT et BACH. — Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle, IX, Geschwindigkeit der Peroxydasereaktion (Recherches sur le rôle des peroxydes dans la chimie de la cellule vivante. IX. Vitesse de la réaction de la peroxydase. (*Ber. D. D. Ch. Ges.*, 25 juin 1905, t. XXXVII, p. 2434 à 2440.)
- CLERC. — Ferments du sang, et agents microbiens et toxiques. (*Soc. Biol.*, 1901, t. LIII, p. 1131.)
- RUD-COHN. — Ueber einen, in den thierischen Geweben, sich vollziehenden. Reduktionsprocessus (Sur un processus de réduction s'effectuant dans l'organisme animal). (*Zeitsch. Physiol. Ch.*, XVII, p. 133-136.)
- JAMES T. CONROY. — La catalyse et ses applications. (*Journ. chem. Soc. ind.*, 21, 302 à 312.)
- CORNU. — Sur les ferments oxydants de la vigne. (*J. Ph. et ch.*, 1899, X, p. 342.)
- G. COSSELINI. — Sur le Philothion de Rey Pailhade et la Zymase de Büchner. (*Boll. chem. farm.*, IL, 75-76.)
- COTTE. — Présence de tyrosine chez le « Suberites Domuncula ». (*Soc. Biol.*, 20 janvier 1903, LV, p. 137.)
- Présence du fer et du manganèse chez les éponges. (*Soc. Biol.*, LV, p. 139, 30, I.)
- COTTES (Jules). — Diastase des spongiaires. (*Soc. Biol.*, 1901, p. 95.)
- CRÉDÉ. — Ueber Silber in chirurgischen und bakteriologischer Beziehung. *Aktol und Itrol* (L'argent au point de vue chirurgical et bactériologique. *Actol et Itrol.*) *Apoth. Zg.*, XI, 165.)
- Emploi de l'argent comme antiseptique au point de vue chirurgical et bactériologique. *XXV^e Kongress d. D. Ges. f. Chem. Therap. Monats.* helft., 10 octobre 1896, 572.)
- CROFT HILL. — Reversibility of enzyme or fermentation. (*Transact. of chem. Soc.*, t. LXXXIII, 578.)
- CUÉNOT. — Valeur respiratoire de l'hémocyanine. *Acad. Sc.*, 1892, t. CXV, p. 127.)
- F. CZAPEK. — Antiferments dans l'organisme végétal, antioxydases, etc. (*Ber. D. Botan. Ges.*, XXI, 229 à 242.)
- DANLOS et COTHEREAU. — Préparation du collargol. (*Presse médicale*, 27 décembre 1902, p. 1245.)
- DASTRE et FLORESCO. — Contribution à l'étude de la bilirubine. (*Soc. Biol.*, 27 mars et 3 juillet 1897.)
- Contribution à l'étude de la bilirubine et de sa transformation en biliverdine. (*Arch. Physiol.*, 1897, p. 474.)
- Origine dans la bile des pigments biliprasiniques jaune et vert. (*Arch. Physiol.*, 1894, p. 737.)
- Effets généraux des ferments solubles sur le sang et l'organisme (*Soc. Biol.*, 1897, IX, p. 847.)
- DELEZENNE. — Théorie générale de l'action de quelques diastases. (*Acad. Sc.*, 1902, CXXXV, p. 916.)
- DENIGÈS. — Présence d'une peroxydase et de produits choliniques dans le liquide de la noix de coco. (*Soc. Biol.*, 2 décembre 1902, p. 1411.)
- DESANTI. — Du collargol dans les maladies infectieuses. (Thèse Paris, 18 février 1904.)

- DEWITZ. — Action des oxydases sur la métamorphose des insectes. (*Soc. Biol.*, 1902, CIV, p. 45 et 18 janvier 1901.)
- F.-G. DONNAN. — Theorie der kolloidalen Lösungen (Théorie des solutions colloïdales. (*Philosophical magazine*, [6], I, 647 à 652.)
- Versuch einer Theorie der kolloïdalen Auflösung (Essai d'une théorie de la dissolution colloïdale). *Zeit. Physik. Chem.*, XXXVII, 735 à 743.)
- MARCEL DRAMARD. — De l'efficacité du collargol dans les diphtéries malignes. Thèse Paris, 1903, Rousset.)
- RAPHAËL DUBOIS. — La luciférase. (*Acad. Sc.*, t. CXXIII, 1896, p. 653.)
- Sur la luciférase ou zymase photogène des animaux et des végétaux. (*J. Phys. et chem.*, [6], 1897, V, p. 81.)
- Spermase et ovulase. (*Soc. Biol.*, LII, 107, 3 mars 1900.)
- DUCCESCHI. — Les processus d'oxydation, de réduction et de synthèse chez des animaux thyroïdectomisés. *Arch. Biol. Ital.*, XXVI et XXVII.)
- DUCLAUX (Emile). — Microbiologie, t. II. (Diatases, toxines, venins. Diastases oxydantes, p. 38. Laccase, p. 39. Tyrosine, p. 40. Diastases désoxydantes : Philothion, p. 40. Zymases, 41. Oxydases, p. 565 à 588.
- Le philothion est un ferment d'hydrogénation. (*Ann. Inst. Pasteur*, mars 1897, p. 287.)
- Action des diastases. (*Ann. Inst. Pasteur*, octobre 1897.)
- DUCLAUX (Jacques). — Recherches sur les substances colloïdales. (Thèse Fac. Sciences, Paris 1904.)
- R. DUPOUY. — Influence des alcaloïdes sur quelques phénomènes d'oxydation (*Soc. Biol.*, juillet, 1903, t. LV, p. 1000.)
- Sur l'action de la quinine sur les oxydations intraorganiques. (*Soc. Biol.*, 2 février 1904, t. LVI, p. 259 et 260.)
- DUPOUY. — Sur l'oxyferment de la salive. (*Bull. Soc. chim.*, Bordeaux. *J. Ph. et Ch.*, 1898, t. VIII, p. 551.)
- Ferments oxydants du lait. (Thèse phar. Bordeaux, 1897.)
- Ferments oxydants du lait. (Thèse méd., Bordeaux, 1899.)
- DR A. DWORETSKY. — Quelques remarques sur le mode d'action de l'argent soluble. (*Thérap. monats.*, heft 14, 1900, p. 87 à 92 et 145 à 150.)
- J. EFFRONT. — Les enzymes et leurs applications. (Paris, Naud, 1899. Oxydases, chap. XXIII, p. 334.)
- F. EHRENHART. — Ueber kolloïdalle Metalle. (*Wien. Anz.*, 1902, t. XXXIX, p. 241 à 243.)
- Das optische Verhalten der Metallkolloïde und deren Teilchengrösse. (Sur les propriétés optiques des colloïdes métalliques et la grosseur de leurs particules. (*Wiener Berichte*, 1903, t. CXII, p. 182 à 211. *Ann. Phys.*, 1903, 4^e série, t. XI, p. 489 à 514.)
- ENGLER et WILD. — Ueber Aktivierung des Sauerstoffs. (Sur l'action de l'oxygène. *Ber. D. ch. Ges.*, 1897, t. XXX, p. 1669, t. II, p. 472.)
- C. ENGLER et J. WEISBERG. — Ueber Aktivierung des Sauerstoffs. (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXI, p. 3046, 3055.)
- C. ENGLER et W. FRANKENSTEIN. — Sur l'activation de l'oxygène. (*Bull. Soc. chim.* (1902), t. XXVIII, p. 121.)
- C. ENGLER et L. WÆHLER. — Transport d'oxygène pseudocatalytique. (*Bull. Soc. chim.*, 1902, t. XXVIII, p. 578.)
- C. ENGLER. — Die Aktivierung des Sauerstoffs. (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXIII, p. 1090, 1111.)
- C. ENRIQUEZ et SICARD. — Les oxydations de l'organisme (oxydases) (Paris, Baillière, 1902.)

- ERNST. — Catalyse du mélange oxhydrique par le platine colloïdal. (*Z. Phys. Ch.*, 1901, t. XXXVII, p. 448-484.)
- ESCHERICH. — Les doctrines de l'allaitement artificiel. Lait de femme agissant comme ferment. XIII^e Congrès international de médecine, Paris, 1900. (Section de médecine de l'enfance, p. 204.)
- ESTOR et SAINT-PIERRE. — Nouvelles expériences sur les combustions respiratoires. (*Acad. Sc.*, 1873, t. CXXVI.)
- HANS EULER. — Zur theorie der chemischen Katalyse. (Sur la théorie de la catalyse chimique). (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXIII, p. 3202 à 3206, et *Z. Phys. ch.*, t. XXXVI, p. 641 à 643.)
- FARADAY. — Réduction du bichlorure d'or en solution, par le phosphore jaune, avec formation de liquide rouge rubis. (*Pogg. Ann.*, t. CI, p. 383.)
- J. FEINSCHMIDT (de CHARKOW). — Ueber das Zückerstörende Ferment in den Organen. (*Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie*, 4 Band., p. 9, t. XXXIV, nov. 1903, p. 510 à 534.)
- FIQUET. — Coma diabétique et intoxication par les nitrites. (*Presse médicale*, 2 février 1901.)
- La médication martiale dans la chlorose et les oxydases en thérapeutique. (*Presse médicale*, 19 octobre 1901, p. 222.)
 - L'arthritisme et son traitement par la thérapeutique oxydante. (*Presse médicale*, 21 mai 1902.)
 - L'arthritisme, ses rapports avec le diabète albuminurique. (*Presse médicale*, 22 août 1903.)
 - Le diabète albuminoïde. (*Bulletin général de Thérapeutique*, t. CXLVI, 15 août 1903, p. 212 à 218.)
- FISCHER. — Einfluss der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme. (Influence de la configuration sur l'action des enzymes. (*J. Bericht. Ch.*, 1894, t. III, p. 2331 à 2333.)
- LÉON FRÉDÉRIQ. — Hémocyanine. (*Acad. Sc.*, 1892, t. II ou CXV, p. 61.)
- H. FREUNDLICH. — Ueber das Ausfallen kolloidalen Lösungen durch Elektrolyten. (Sur la précipitation des solutions colloïdales par les électrolytes). (*Z. Phys. Ch.*, t. XLIV, p. 129 à 160, Heft 2, Leipzig.)
- OTTO v. FURTH. und HUGO SCHNEIDER. — Ueber thierische Tyrosinasen, und ihre Beziehungen zur Pigmentbildung. (Tyrosinase animale. Son rôle dans la formation des pigments.) (*Hofmeisters Beiträge, zur chemischen Physiologie und Pathologie*, t. I, p. 229 à 242.)
- G. GALEOTTI. — Catalyseurs et ferments. (*Lo Sperimentale*, 1901, p. 577 à 587.)
- Le soluzioni colloidi dei metalli, e i loro rapporti con certi fenomeni biologici. (Les solutions colloïdales métalliques, et leurs rapports avec certains phénomènes biologiques.) (*Lo Sperimentale*, t. LIV, 1900, p. 588 à 591.)
 - Sur la diffusion des électrolytes dans les colloïdes. (*Atti R. Acad. di Lincei*, Roma (12), t. II, p. 112 à 119.)
- G. GALEOTTI et C. TODDE. — Altérations histologiques provoquées par les solutions métalliques colloïdes, et électrolytiquement dissociées. (*Lo Sperimentale*, 1902, t. LVI, p. 341 à 362.)
- GALLOWAY. — Enzymes as remedies in infectious diseases. (Les enzymes comme traitement des maladies infectieuses.) (*J. am. of science*, 10 mars 1899, p. 379.)
- GAMALEIA. — Action des ferments solubles sur la toxine diphtérique. (*Semaine médicale*, 1892, n^o 10, *Hygien Rundschau* (2), p. 712.)
- LUDWIG GARBOWSKI. — Anwendung höherwertige Phenole, Phenolsaure, Alde-

- hyde und Phenolaldehyde zur Herstellung der Hydrosol von Gold, und Platin (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXVI, p. 1215 à 1220.)
- HENRY GARRETH. — Viscosité et Zusammensetzung einiger kolloidalen Lösungen. (Viscosité et coagulation de certaines solutions colloïdales). *Philosophical magazine*, (6), vol. 6, p. 374 à 378.)
- F. GARRIGOU. — État colloïdal des métaux dans les eaux minérales, oxydases naturelles. Leur action thérapeutique. (*Acad. Sc.*, 25 avril 1904.)
- A. GASCARD. — Ferments solubles et métaux. (*Revue médicale de Normandie*, 10 avril 1902, n° 7, p. 147 à 152.)
- A. GAUTIER. — Chimie de la cellule vivante. (Paris, Masson.)
 — Chimie vitologique. Ferments solubles, p. 724. (Doin, édit.)
 — *Revue de viticulture*, 17 mars 1894, t. I.
- GAUTIER et LANDI. — Sur la vie résiduelle et les produits du fonctionnement des tissus séparés de l'être vivant. (*Acad. Sc.*, 1892, t. CXIV, p. 1048.)
 — Muscle. Méthode analytique. (*Ac. Sc.*, 1892, p. 1154 et 1132.)
 — Action Physiologique des bases musculaires. (*Ac. Sc.*, 1892, p. 1449.)
- E. GERARD et RICQUIET. — Oxydation de la morphine et réduction de l'oxymorphine par la pulpe rénale. (*Soc. Biol.*, 4 juin 1904, t. LVI, p. 904.)
- C. GESSARD. — Sur la tyrosinase. (*Ann. Inst. Pasteur.*, t. XV, p. 593 à 614, n° 8 du 25 août 1901.)
 — Tyrosinase. (*Acad. Sc.*, 1900, t. CXXX, p. 1327 à 1330.)
 — Sur les oxydases des Seiches. (*Acad. Sc.*, 9 mars 1903, t. CXXXVI, p. 631.)
 — Sur la formation du pigment mélanique dans les tumeurs du cheval (oxydase). (*Acad. Sc.*, 1903, t. CXXXVI, p. 1086.)
 — Tyrosinase et antityrosinase. (*Soc. Biol.*, 17 mai 1902, t. LIV, p. 551.)
 — Tyrosinase animale. (*Soc. Biol.*, 1902, p. 1304.)
 — Antityrosinase animale. (*Soc. Biol.*, 6 décembre 1902, t. LIV, p. 1398.)
 — Antilaccase. (*Soc. Biol.*, 20 février 1903, t. LV, p. 227.)
 — Sur les réactions des oxydases avec l'eau oxygénée. (*Soc. Biol.*, t. LV, p. 637.)
 — Sur les réactions colorées consécutives à l'action de la tyrosinase. (*Acad. Sc.*, 21 mars 1904, t. CXXXVIII, p. 774 à 775.)
 — La tyrosinase de la mouche dorée. (*Acad. Sc.*, 31 octobre 1904.)
 — Sur deux phénomènes de colorations dus à la tyrosinase. (*Soc. Biol.*, 22 octobre 1904.)
- GIARD. — Présence, chez certains animaux, d'un ferment bleuissant la teinture de gaïac. (*Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 483.)
- CH. GILLET. — Le ferment oxydant du lait (*J. Physiol. et Path. gén.*, 1902, p. 439 à 454.)
- L. GIUNTI. — Oxydabilité de l'acide oxalique, dans l'organisme des mammifères et des oiseaux. (*Annali di chimica et farmacologia*, Milan, (26), p. 433 à 442.)
- E. GLEY. — Suc de diverses glandes, et en particulier du suc extrait du corps thyroïde. Effets physiologiques. Comptes rendus. (*Soc. Biol.*, 1891, p. 250.)
 — Faits nouveaux relatifs à la physiologie de la glande thyroïde. (*Arch. Physiol.*, 1894, p. 185.)
 — Rapport entre rate et glande thyroïde. (*Arch. Physiol.*, 1894, p. 207.)
 — Toxicité du sérum sanguin chez les animaux thyroïdectomisés. (*Arch. Physiol.*, 1895, t. I, p. 771.)

- GOUIRAND. — Présence d'une diastase dans les vins cassés. (*Acad. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 887. *Acad. Sc.*, 22 février 1897.)
- GRAHAM. — Verhalten kolloïdaler Lösungen in organischen Lösungsmitteln. (De la manière dont se comportent les solutions colloïdales dans les dissolvants organiques.) (*Jahresberichte der Chemie*, 1892, t. I, p. 256.)
- GRASSET. — Effets physiologiques de l'eau oxygénée. (*Soc. Biol.*, 1893, p. 92.)
- REYNOLD GREEN. — The solubles ferments and fermentations (Cambridge.)
- Action de la lumière sur les diastases, et signification biologique de ces dernières. (*Proceedings of the Royal Society of London*, t. LXI, p. 25 à 28.)
- Vegetable ferments. (*Annals of Botany* (März 1893). *Pharmaceutical Journal*, t. LII, p. 946 à 949, 970 à 972, 991 à 994, 1008 à 1010, 1030 à 1033, 1047 à 1052.)
- GRIFFITHS. — Sur une globuline incolore possédant une fonction respiratoire. (*Acad. Sc.*, 1892, t. II ou CXV, p. 259.)
- Globuline respiratoire dans le sang des chéloniens. (*Acad. Sc.*, 1892, t. CXV, p. 474.)
- J. GRÜSS. — Quelques nouveaux résultats de la recherche des diastases. (*Ber. Pharm. Gesel.*, sept. 1895.)
- Phloem und Guajakreaktion. (*Ber. D. Bot. Ges.* (1895), heft, 1.)
- Ueber Oxydasen und die Guajakreaktion. (*Ber. D. Bot. Ges.* (1898), t. XVI, Heft 5, p. 129 à 139.)
- Peroxydase, das Reversionsenzym der Oxydase. (*Ber. D. Bot. Ges.*, t. XXI, p. 356 à 364.)
- Recherche et rôle de la diastase dans les végétaux. (*J. Ph. et Ch.*, 1895, t. II, p. 275.)
- (*Woch für Brauerei*, 1899, n° 40.)
- Relation entre la formation d'amidon transitoire, la température et l'action des oxydases. (*Woch. f. Brauerei*, t. XVI, p. 519 et 621.)
- Oxydaserscheinungen der Hefe. (*Woch. f. Brauerei*, t. XVIII, p. 310 à 312 et p. 335 à 338.)
- G. GUÉRIN. — Sur un composé organique, riche en manganèse, retiré du tissu ligneux. (*Acad. Sc.*, 1897, I, t. CXXV, p. 311.)
- Sur un composé organique, riche en manganèse, retiré du tissu ligneux. (*J. Ph. et Ch.*, 1897, (6), t. VI, p. 209.)
- GUINON. — Le collargol en thérapeutique infantile. *Société de Pédiatrie* (21 juin 1904.)
- A. GUTBIER. — Ueber das flüssige Hydrosol des Goldes. (Sur l'hydrosol liquide de l'or.) (*Z. Anorg. Ch.*, t. XXXI, p. 448 à 450.)
- Studien über kolloïdale Sulfide. (*Z. anorg. Ch.*, 23 octobre 1902, t. XXXII, Heft 3, p. 292 à 294.)
- Beiträge zur Kenntniss anorganischen Kolloïde. (Contribution à l'étude des colloïdes organiques (*Z. Anorg. Ch.*, t. XXXII, p. 347 à 356. Heft 3.)
- F. HABER. — Influence catalytique de l'acide benzoïque sur l'oxydation de l'indigo par l'eau oxygénée. (*Z. Physik. Ch.*, t. XXXV, p. 608.)
- HAHN. — Chemische Vorgänge in zellfreien Gewebsaft von *Arum maculatum*. (Processus chimiques qui s'effectuent dans le suc de l'*Arum maculatum* privé de cellules.) (*Ber. ch.*, t. XXXIII, p. 3555 à 3560.)
- H.-J. HAMBURGER. — Action catalytique de l'argent colloïdal dans le sang. (*Arch. intern. de Physiol.*, t. I, 1904, p. 145 à 151.)
- HANRIOT. — Mécanisme des actions diastasiques. (*Soc. Biol.*, 1901, LIII, p. 67.)
- Reversibilité des actions diastasiques. (*Soc. Biol.*, 1901, t. LIII, p. 70.)

- HANRIOT. — Sur le collargol. (*Ac. Sc.* 16 mars 1903, t. CXXXVI, p. 680.)
 — Sur le soi-disant argent colloïdal. (*Acad. Sc.*, t. CXXXVI, p. 1448.)
 — Sur l'argent dit colloïdal. (*Acad. Sc.*, 13 juillet 1903, p. 122.)
 — Sur le collargol. (*Presse médicale*, 25 mars 1903.)
 — Mécanisme des actions diastasiques. (*J. Ph. et Ch.*, 1901, t. XIII, p. 278.)
 — Sur l'or colloïdal. (*Acad. Sc.*, 25 avril 1904.)
- A. HARDEN. — Ueber alkoholische Gährung mit Hefepresssaft, (Büchners' Zymase) bei Gegenwart von Blutserum. (La fermentation alcoolique avec le suc pressé de levure (zymase de Buchner), en présence du sérum sanguin.) (*Ber. D. chem. Ges.*, t. XXXVI, p. 715.)
- VICTOR-ANDRÉ HARLAY. — De l'application de la tyrosinase, ferment oxydant du *russula delicata*, à l'étude des ferments protéolytiques. (Thèse. École Pharm., 19 juillet 1900.)
- HEIM. — Matière colorante bleue du sang des crustacés. (*Acad. Sc.*, 1892, t. CXIV, p. 771.)
- HÉLIER. — Pouvoir réducteur des tissus. (Thèse, Lyon, 1900.)
 — Sur le pouvoir réducteur des tissus, foie et pancréas. (*Acad. Sc.*, 1899, 30 janvier, t. CXXVIII, p. 319.)
 — Sur le pouvoir réducteur des tissus : le muscle. (*Acad. Sc.*, t. CXXVIII, p. 687.)
 — Sur le pouvoir réducteur des tissus : le sang. (*Acad. Sc.*, avril 1899, t. CXXVIII, p. 1043.)
 — Sur le pouvoir réducteur des urines. (*Acad. Sc.*, 1899, t. CXXIX, p. 58.)
 — Sur le pouvoir réducteur des tissus. Le muscle, le sang. (*J. Pharm. et Ch.* 1899, t. IX, p. 543. *Acad. Sc.*, 24 avril 1899, t. CXXXIII.)
 — Sur le pouvoir réducteur des urines. (*J. Pharm. et chim.*, 1899, t. X, p. 233. *Acad. Sc.*, t. CXXIX, p. 58.)
- Alexandre von HEMPTINNE. — Ueber die Katalytische Wirkung von Platinschwartz. (Sur l'action catalytique du noir de platine.) (*Zeitsch. Phys. Ch.*, t. XXVII, 429 à 441. *Belg. Ac. Bull.* (3), t. XXXVI, p. 155 à 172.)
- HÉNOQUE. — Liquide orchitique. (*Soc. Biol.*, 1894, p. 2.)
- A. HÉNOQUE. — Remarques sur la thèse du Dr Porge ayant pour titre « De l'activité de réduction de l'oxyhémoglobine dans les tissus vivants. » (*Arch. Physiol.*, 1894, p. 201.)
- VICTOR HENRI. — Théorie générale de l'action de quelques diastases. (*Soc. Biol.*, t. LIV, p. 1217. *Acad. Sc.*, 24 novembre 1902, t. CXXXV, p. 916.)
- VICTOR HENRI et LARGUIER DES BANCELS. — Méthode générale du mécanisme des actions catalytiques. (*Soc. Biol.* 3 juillet, t. LV, p. 864.)
- VICTOR HENRI. — Lois générales de l'action des diastases. (Paris, A. Hermann, 1903.)
- VICTOR HENRI. — Théorie générale de l'action de quelques ferments. (*Acad. Sc.* t. CXXXV, p. 916 à 919.)
- Ferd. HENRICH. — Sur une méthode d'obtention des solutions métalliques colloïdales. (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXVI, p. 609 à 616.)
- R.-O. HERZOG. — Fermentreaktion und Wärmetönung. (*Z. f. Physiol. Chem.*, t. XXXVII, 1902-1903, p. 383 à 395.)
- G. HEUT. — Ein Sauerstofferreger in Mucinsubstanzen. (Présence d'un excitateur d'oxygène dans la mucine.) (*Forch. Ber. über Lebensm. und ihre Bez. Z. Hyg.* (3), p. 446.)
- HIKOROKOURO YOSHIDA. — Sur la chimie de la laque. (*Tokio chemical News*, 1883, t. XLVIII, p. 223 et *J. of the chemical Society of London*, t. XLVIII, p. 472.)

- HOEBER. — Ueber die Wirkungen der Katalysatoren. (Sur l'action des catalyseurs.) (*Biochemisches. Centralblatt*, vol. XX, n° 20.)
- Ueber Platinkatalyse. (Sur la catalyse par le platine.) (*Pflüg. Arch.*, t. LXXXII, p. 631 à 640.)
- Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. (Leipzig. Guillaume Engelmann, 1902, p. 344.)
- HÖHNEL. — Das kolloidale Quecksilber der Handels. (Le mercure colloïdal du commerce.) (*Pharm. Zg.*, 1898, t. XLIII, p. 868.)
- HOPPE-SEYLER. — *Z. für physiol. Chem.*, 1878, t. II, p. 22 et t. X, p. 35 (1886.)
- V. HOTON. — La pasteurisation du lait à domicile. (*Journ. médic. de Bruxelles et Presse médic.*, 1^{er} octobre 1904, n° 79, p. 630.)
- HUGOUNENCK et PAVIOT. — Propriétés oxydantes, peut-être dues à des actions diastasiques, de quelques tumeurs malignes. (*Soc. Biol.*, 1896, t. XLVIII, p. 352.)
- R.-E. HUGUES. — Action catalytique de l'eau. (*Philosophical Magazine and Jour. of Sc.*, t. XXXIII, p. 531 à 534 et t. XXXIII, p. 471.)
- HUNGER. — Oxydasereaktion und Peroxydasen. (*Ber. Bot. Ges.*, t. I, (19), p. 374.)
- HUTINEL. — Les sécrétions cellulaires. (*Presse médicale*, 13 nov. 1901.)
- XIII^e Congrès international de médecine, Paris 1900. (Section de médecine de l'enfance, p. 204.)
- ISHIMATSU. — Études sur la laque japonaise. (*Philosophical Society of Manchester*, 18 février 1879.)
- ISSAJEW et KALLISKI. — Sur l'oxydase de la levure. (*Z. physiol. Ch.*, 1904, t. XLII, p. 132. *J. Ph. et Ch.*, 16 sept. 1904, p. 278.)
- ISSAJEW. — Sur la catalase de la levure. (*Z. physiol. Ch.* (1904), t. XLII, p. 102. *J. Phy. et Ch.*, 16 sept. 1904, p. 280.)
- JACOBSEN. — Sur une substance réductrice du sang. (*Centrbl. f. Physiol.*, 1892, p. 368 à 370.)
- JACOBSON. — Recherches sur les ferments solubles. (*Zeitschrift. f. physiol. Ch.*, t. XVI, 340 à 369.)
- JACOBY. — Ferments oxydants du foie. (*Arch. f. Pathol. Anat. und Physiol.*, 1899, t. CLVII, p. 235 à 281.)
- Martin JACOBY. — Les ferments oxydants du foie. (*Virchows Archiv.*, t. CLVII, p. 235 à 280.)
- Ueber das Aldehyde oxydierende Ferment der Leber und Nebenniere. (Sur la présence, dans le foie et les capsules surrénales, d'un ferment oxydant l'aldéhyde.) (*Zeitsch. Physiol. Ch.*, t. XXX, p. 135 à 1348.)
- Ueber das erste Auftreten der Aldheydase bei Säugtiereembryonen. (Sur la première apparition de l'aldéhyde chez les embryons des mammifères. (*Zeit. f. physiol. Ch.*, t. XXXIII, p. 128 à 130.)
- Oxydationsfermente. (Ferments oxydants.) (*Ergebnisse der Physiologie*, 1902, p. 230 à 236.)
- A. JACQUET. — Recherches sur les oxydations organiques dans les tissus. (*Soc. Biol.*, 12 mars 1892, p. 55.)
- Les oxydations organiques dans les tissus. (*Soc. Biol.* (9), t. IV, p. 65.)
- Sur les conditions des actes d'oxydation dans les tissus. (*Arch. f. Exper. Pathol. u. Pharmakol.*, t. XXIX, p. 386 à 396.)
- A. JACQUET. — Le mécanisme des oxydations dans l'organisme. Nécessité d'un ferment oxydant. (*Revue générale de médecine et de thérapeutique.* (Journal de Huchard), 1896, t. XII, p. 730.)
- O. NASSE. — Oxydation im Protoplasma. (Les oxydations dans les protoplasma.) (*Ch. centr.*, 1892, p. 173.)

- JEAN. — Rôle de l'oxydase dans la formation de la laque japonaise. (*Rev. Ch. Ind.*, 1899, p. 1073.)
- André JOB. — Activité de quelques sels de terres rares comme excitateurs d'oxydation. (*Acad. Sc.*, 5 janvier 1903, t. CXXXVI, p. 45.)
- Adolf JOLLES. — Le lait de femme. (*Z. Biol.*, t. VI, p. 248-60, Wien.)
- L. JOLLY. — Sur l'oxydation de la glucose dans le sang. (*Acad. Sc.*, 9 novembre 1903), p. 711.)
- HARRY C. JONES. — Actions des poisons sur les ferments inorganiques, 1903, *Chem. News*, t. LXXXVII, p. 184 à 187.)
- W.-P. JORRISSSEN et REICHER. — Einfluss von Katalysatoren bei der Oxydation von Oxalsäurelösungen. (*Z. Physik. Ch.*, t. XXXI, p. 142 à 163.)
- JOUSSET. — Étude expérimentale du collargol. (*Soc. Biol.*, 11 juillet 1903, t. LV, p. 943.)
- K. JUSTI. — Les badigeonnages de la gorge au collargol contre l'angine. (*München. Mediz. Wochenschr.*, 6 déc. 1904.)
- J.-H. KASTLE et O.-M. SHEDD. — La phénolphtaléine comme réactif des ferments oxydants. (*Amer. chem. J.*, t. XXVI, p. 526 à 539.)
- KASTLE et LOEWENHART. — Sur la nature de certains ferments oxydants. (*Amer. ch. Journ.*, 1901, t. XXVI, p. 539 à 566. *Journ. Ph. et Ch.* 1902, t. XV, p. 286.)
- La décomposition catalytique de l'eau oxygénée (2^e partie). Sur l'action oxydante de l'eau oxygénée, et sa décomposition en présence d'agents catalytiques. La catalase dans les cellules vivantes. (*Amer. chem. J.*, 1903, vol. XXIX, Heft. 5, p. 563 à 588.)
- Décomposition catalytique de l'eau oxygénée. (*Amer. chem. Journ.*, t. XXIX, p. 563 à 588.)
- KASTLE et ELVOLVE. — Oxydation and reduction in the animal organism, and the toxic action of powerful oxydizing and reducing substances. (*Americ. chem. Journ.* (mars 1904), t. XXXI, p. 195 à 227.)
- P.-J. KHOLODNY. — Densité de l'argent colloïdal. (*Journ. de la Société Physico-chimique russe*, p. 602.)
- R. KLIEN. — Losliche Silberstäbchen zur Behandlung der katarrhalischen Endometritis (Bâtonnets d'argent solubles comme traitement de la métrite catarrhale.) (*Therap. Monats Hefte*, mars 1898, p. 149 à 151 et juillet 1898, p. 404.)
- M. KLIMMER. — Einige Mittheilungen über kolloïdales Silber. (Quelques communications sur l'argent colloïdal.) (*Zeitsch. f. Tier. Mediz.*, t. IV, p. 289. *Centralblatt. für Physiologie*, t. XIV, p. 515 à 517.)
- K. KLINGENBERG. — Etudes sur l'oxydation des substances aromatiques dans l'organisme animal. (*Ing. Diss. Rostock*, 1891. *Inst. f. Pharmakol und Physiol. Chem.*, *Centralblatt. f. Physiologie*, t. V, p. 164.)
- Ueber Oxydationem aromatischen Substanzen in thierischen Organismen. (*Jahresbericht. der Chemie*, t. II, 1891, p. 2260 à 2261.)
- KOBERT. — Les ferments non figurés du sang. (*Ch. News.*, p. 64, 606.)
- E. KOHN. — Idées nouvelles sur les phénomènes catalytiques. (*Chimie Biol.*, p. 433.)
- KOURSCHOUN. — Rapports biologiques entre les toxines et les enzymes. Thèse Saint-Petersbourg, 5 juillet 1903, in *Vratchebnaïa. Gazetta*, p. 660.)
- KOWALEWKY. — Action du lait sur la teinture de gaïac (*Centr. bl. med. Wissensch.*, 1890, p. 145. *Rev. Sc. méd.*, 1891, t. XXXVIII, p. 45.)
- KRAFFT. — Ueber eine Theorie der kolloidalen Lösungen. (Sur une théorie des solutions colloïdales.) (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXIX, p. 1334 à 1344.)

- O. KROHNKE (de Hambourg) et W. BILTZ (de Göttingen). — Ueber organische Kolloide und städtischen Abwässern und deren Zustandsaffinität. (Les colloïdes organiques des eaux usées des villes, et les propriétés qu'ils doivent à leur état.) (*Hyg. Rundschau*, 1904, p. 401 à 409.)
- D^r A. KRONFELD (Vienne). — Ueber Verwendung von Silberpräparaten in der kleine Chirurgie. (Emploi des préparations d'argent en petite chirurgie.) (*Therapeutisch. Monatsheft*, février 1901, p. 100. D'après *Deutsche medicinal Zg.*, 1900, n° 22.)
- H. KUNZ-KRAUSE et LANGE. — Ueber eine Methode zum Nachweis minimaler Mengen von Silber in organischen Geweben. (Procédé pour déceler de minimas quantités d'argent dans les tissus organiques.) (*Therapeut. Monatsheft.*, 1900, t. XIV, 1900, p. 423 à 426.)
- Ueber Verteilung des Silbers in Organismen, nach endovenöser Einführung im kolloidaler Form. (Sur la diffusion de l'argent dans l'organisme lorsqu'il a été injecté dans les veines sous forme colloïdale.) (*Therap. Monastheft.*, 1900, t. XIV, 1900, p. 539 à 540.)
- Franz KÜSPERT. — Ein Demonstrationsversuch über kolloidales Silber. (Recherches sur l'argent colloïdal. (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXV, p. 2815 à 2816.)
- Kolloidales Silber und Gold. (Argent et or colloïdaux), 2^e communication. (*Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXV, p. 4066 à 4070.)
- Notiz über kolloidales Acetylenkupfer. (Sur l'acétylure de cuivre colloïdal). (*Z. Anorg. Ch.* (34), 1903, p. 453 à 454.)
- Demonstration der Reaktionsgeschwindigkeit an der Bildung kolloïdalen Silbers. (Rapidité de la réaction dans la formation de l'argent colloïdal.) (*Z. Physik. Chem. Unter.*, t. XVI, p. 285 à 287.)
- Marcel LABBÉ. — Action des eaux sulfureuses sur les oxydations de l'organisme. (*Soc. Biol.*, 5 novembre 1904.)
- D. LABBÉ et OUDIN. — Sur l'ozone considéré au point de vue physiologique et thérapeutique. (*Acad. Sc.*, t. II ou CXIII, 1895, p. 141 à 144.)
- LABORDE. — Sur l'oxydase du Botrytis Cinerea. (Casse brune des vins) (*J. Ph. et Ch.*, 1898, t. VII, p. 253. (Même communic. que *Acad. Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 536.)
- Oxydase du Botrytis Cinerea. (*Acad. Sc.*, 1896, p. 1074.)
- Sur l'absorption d'oxygène dans la casse des vins. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXV, p. 248.)
- Sur l'oxydase du Botrytis Cinerea. (*Acad. Sc.*, 1898, t. CXXVI, p. 536.)
- Ferments. Maladies des vins. (*Acad. Sc.*, t. CXXVI, p. 1223.)
- Action de SO² contre la casse des vins. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 723.)
- Guérison de la casse des vins par addition de SO². (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXV, p. 116.)
- H. LAGATU. — Sur la casse des vins. Interprétation nouvelle basée sur le rôle du fer. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1461.)
- LAGATU. — Sur la casse des vins. Interprétation nouvelle basée sur le rôle du fer. (*J. Ph. et Ch.* (6), 1897, t. VI, p. 77.)
- LAMBERT et GARNIER. — Action du chloroforme sur le pouvoir réducteur du sang. (*Acad. Sc.*, 25 février 1901, t. CXXXIII, p. 493.)
- Pouvoir réducteur du sang. (*Soc. Biol.*, 23 février 1901, t. LIII, p. 197.)
- H. LANDSTEINER et N. JAGÉ. — (*Inst. Anat. Pathol.*, Vienne). Ueber Analogien der Wirkung kolloïdaler Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper und verwandter Stoffe. (Des analogies qu'offre l'action de la silice colloïdale avec les réactions des substances immunisantes et les

- corps voisins.) (*Wiener Klinische Wochenschrift*, 21 janvier 1904, t. XVIII, p. 63 à 64.)
- H. LANDSTEINER et N. JAGIÉ. — Ueber reaktionen anorganischer Kolloïde und Immunkörperreaktion. (Des réactions des substances colloïdes inorganiques et des substances immunisantes. (*Münchener Medizin Wochenschrift*, 5 juillet 1904, t. LI, p. 1185.)
- LANGLOIS. — Action des agents oxydants sur l'extrait des capsules surrénales. (*Soc. Biol.*, 1897, p. 524.)
- LAUDER BRUNTON. — Traité de pharmacologie, de thérapeutique et de matière médicale. (Trad. Deniau et Emile Lauwers, 3^e édit., p. 86.)
- LAULANIÉ. — Théorie des oxydases. Physiologie Fasc. I, p. 352.)
- LAURENT. — Réduction des nitrites par les plantes. (*Bull. Acad. Belg.* (3), t. XX, p. 478.)
- LECOMTE. — Présence d'une oxydase dans le fruit de la vanille (*Acad. Sc.*, t. CXXXIII, p. 745.)
- LE GENDRE. — Le collargol en thérapeutique. (*Soc. méd. hôpitaux*, juillet 1903.)
 — Un cas d'endocardite infectieuse au cours de la grossesse. Guérison par trois injections intraveineuses de collargol. (*Presse médicale*, 5 août 1903.)
 — Endocardite ulcéreuse traitée par le collargol (Mort). (*Soc. méd. hôpit.* Séance du 9 octobre 1903.) (*Presse médicale*, 14 octobre 1903, p. 722.)
- K.-B. LEHMANN. — Sur la formation de ferments oxydants par les bactéries. (Tyrosinase). (*Münchener Medizin Wochenschrift*, t. IL, p. 340.)
- LENARD et WOLF. — *Wied. Ann.*, t. XXXVII, p. 443.
- LÉPINE. — *Lyon médical*, 1889, p. 619, 1890, p. 83.
 — Sur le pouvoir peptosaccharifiant du sang et des organes. (*Acad. Sc.*, t. CXVI, p. 123.)
 — Sur le ferment glycolitique. (*Lyon médical*, 1897, t. LXXXIV, p. 363.)
- LÉPINE et BARRAL. — (*Acad. Sc.*, 23 juin 1890, 23 février, 22 juin, 25 mai 1891. *Revue de médecine*, t. XII, 1892, p. 486 et 487. *Soc. Biol.*, 1891, p. 271, 1892, p. 220.)
- LÉPINOIS. — Ferments indirects de glande thyroïde. (*Soc. Biol.*, 24 décembre 1890, 10^e série, t. L, p. 1177 à 1179.)
 — Chromogène des capsules surrénales, et coloration rouge que ces glandes prennent au contact de l'air. (*Soc. Biol.*, 1889, t. LI, p. 315.)
 — Sur les ferments solubles décomposant l'eau oxygénée. (*Soc. Biol.*, 29 mai 1899, t. LI, p. 401.)
 — Existence dans l'organisme animal de plusieurs matières (albuminoïdes) décomposant l'eau oxygénée. (*Soc. Biol.*, 1899, t. LI, p. 428.)
 — Études sur les principales préparations organothérapiques. (Thèse, Paris, 1899.)
 — Note sur les ferments oxydants de l'aconit et de la belladone. (*J. Ph. et Ch.*, 1899, t. IX, p. 49.)
- R. LERAT. — Oxydation de la vanilline par le ferment oxydant des champignons et de la gomme arabique. (*J. Ph. et Ch.*, 1^{er} janvier 1904, p. 10.) *Soc. Biol.*, 14 novembre 1903, p. 1325.)
- LEO-LIEBERMANN. — Beiträge zur Kenntniss der Fermentwirkungen. (Contribution à l'étude des actions diastasiques. (*Ber. d. D. Ch. Ges.*, 7 mai 1904, t. XXXVII, p. 1519 à 1524.)
- LIEBREICH. — Ueber lösliches metallischer Silber. (Sur l'argent soluble métallique.) (*Therap. Monatsheft.*, décembre 1897, p. 687.)

- LILLIE. — Oxydations intracellulaires. (*American Journ. of Physiology*, 1902, t. VII, p. 412 à 421.)
- LINDER, PICTON et HAROLD. — Lösung und Pseudolösung. (Solutions et pseudo-solutions.) (*Chem. News.*, 1894, t. LXX, p. 59. *Journ. of chem. Society*, 1895, t. LXVII, p. 63.)
- LINET. — Oxydation du tannin de la pomme à cidre. (*Acad. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 370.)
- Ferment soluble de la pomme à cidre. (*Bull. Soc. Ch.*, 25 février 1895, t. XIII, p. 280.)
- Le cidre. (*Bulletin Soc. Ch.*, 22 février 1895, t. XIII, p. 277-250.)
- P. LINDNER. — Die biologische Bedeutung der Zymase für die Hefe. (La signification biologique de la zymase de la levure.) (*Wochensch. Brauerei.*, t. XVII, p. 173.)
- C.-E. LINEBARGER. — Nature des solutions colloïdales. (*Amer. J. of Sciences* t. XLIII, p. 218 à 223.)
- La rapidité de la coagulation des solutions colloïdales. (*Amer. chem. Soc.*, t. XX, p. 375 à 380.)
- LINOSSIER. — Contribution à l'étude des ferments oxydants. Sur la peroxydase du pus. (*Soc. Biol.*, 1898, n° du 1^{er} avril, t. L, p. 373.)
- Les peroxydases du pus. (*Semaine médicale*, 1898, p. 141.)
- LIVACHE. — Du rôle du Manganèse dans certaines oxydations. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 1520.)
- Du rôle du Manganèse dans certaines oxydations. (*J. Ph. et Ch.*, (6), 1897, t. VI, p. 169.)
- A. LIVERSIDGE. — Précipitation de l'or, de ses solutions colloïdales, par les végétations de champignons. (*Chem. News.*, t. LXI, p. 231.)
- LOBRY de BRUYN. — Quelques remarques sur la grosseur des particules dans les pseudosolutions ou solutions colloïdales. (*Rec. trav. ch. Pays-Bas*, t. XIX, p. 251 à 258.)
- LÆW et BOKORNY. — Manière dont se comportent les cellules végétales envers les solutions d'argent alcalines fortement diluées. (*Biedermann Central Blatt für Ch.*, 1890, p. 681.)
- Oskar LÆW. — A new Enzyme of general occurrence. (Sur un nouvel enzyme très répandu.) (*Washington Bulletin of U. S. Department Agriculture*, 1900.)
- Sind Bakterien die Ursache der Tabakfermentation? (*Centr. Bl. f. Bakteriet Parasitenk.*, 1899, t. II, VI, p. 108 à 112.)
- Katalyse im chemische Energie. (*The Journal of Physical chemistry*, t. IV, p. 657 à 659.)
- O. LÆW, K. AZO et S. SAWA. — Action des combinaisons de Manganèse sur les plantes. Oxydases et peroxydases. (*Flora od. Allg. Bot. Ztg. Ergb.*, 1902, p. 264 à 273, Tokyo.)
- O. LÆW. — Une remarque sur la catalyse. (*Z. Biol.*, t. XLIII, p. 256 à 257.)
- O. LÆW et S. SAWA. — Sur l'action des combinaisons du Manganèse sur les plantes. (*Bull. of the coll. of agric.*, Tokyo, t. V, p. 161 à 172.)
- Oskar LÆW. — L'eau oxygénée joue-t-elle un rôle dans la cellule vivante? (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2487 et 2488.)
- Différenciation de deux espèces de catalase. (*Centr. Bl. Bakteriologie. Parasitenkol.*, t. II, X, p. 177 à 179.)
- LÆWENHART et KASTLE. — La décomposition catalytique de l'eau oxygénée et le mécanisme des oxydations. Remarques sur la catalase. (*Am. Journ.*, 1903, (29), n° 5, p. 397 à 437.)

- C.-J. van LOOKEREN-CAMPAGNE et P.-J. van der VEEN. — Ueber Indigobildung aus Pflanzen der Gattung « Indigofera ». (Sur la formation d'indigo chez les plantes du genre indigofera.) (*Landw. Vers. Stat.*, t. XLVI, p. 249 et 58.)
- J.-C. van LOOKEREN-CAMPAGNE. — Zur Kenntniss der Indigobildung aus Pflanzen der Gattung Indigofera. (Formation d'indigo chez les plantes du genre indigofera.) (*Chem. Zeitung*, t. XXIII, p. 165 et 314.)
- A. LOTTERMOSER. — Ueber anorganische Kolloide. (Les colloïdes inorganiques.) Stuttgart.
- LOTTERMOSER et E.-v. MEYER. — Zur Kenntnis kolloidalen Silber. (Étude de l'argent colloïdal.) (*Journ. prakt. Ch.*, 1897, folge (56), p. 241 à 247.)
- LOTTERMOSER. — Ueber kolloïdalen Quecksilber. (Étude sur le mercure colloïdal.) (*J. prakt. Chem.* (2), t. LVII, p. 484 à 487.)
- A. LOTTERMOSER et E.-v. MEYER. — Zur Kenntniss der kolloïdalen Silbers. (Étude sur l'argent colloïdal.) (*J. prakt. Ch.*, (2), t. LVII, p. 540 à 543.)
- LOTTERMOSER. — Kolloïdalen Silber und Quecksilber in chemischer Beziehung. (L'argent et le mercure colloïdaux au point de vue chimique.) (*Therap. Monatsheft*, mars 1899, t. XIII, p. 159 à 162. Dresde.)
- A. LOTTERMOSER. — Ueber Führung einiger Metalle der kolloïdalen Zustand und Eigenschaften derselbe. (Préparation de quelques métaux colloïdaux et leurs propriétés.) (*Chem. Zg.*, 1899, t. XXIII, p. 864. *Phys. Zg.* 1899, t. 1, p. 148.)
- Zur Kenntniss kolloïdaler Metalle (Kolloïdaler Bi. et Cu.). (Études des métaux colloïdaux. Bismuth et cuivre colloïdaux.) (*J. Prakt. Ch.*, t. LIX, p. 489 à 493. (Dresde.)
- Ueber kolloïdale Halogensilber. (Sur les halogènes d'argent colloïdaux.) (*J. prakt. Ch.*, 1903, n° 19, 28 sept. 1903, t. LXVIII, p. 341 à 343.)
- Ueber kolloïdalen Silber. (Sur l'argent colloïdal.) (*J. f. prakt. Ch.*, 1903, p. 357.)
- LUDWIG et GONNERMANN. — (*Arch. der Pharmacie* (2^e série), 1872, t. CLI, p. 107 à 117.)
- LUDWIG. — (*J. of the chemical Society London*, mai 1872, p. 424.)
- Aug. LUMIÈRE, Louis LUMIÈRE et J. CHEVROTIER. — Action des oxydases artificielles sur la toxine tétanique. (*Acad. Sc.*, 14 et 21 mars 1904.)
- A. MAASSEN. — Ueber Reduktionsvermögen der Bakterien und über reduzierende Stoffe in pflanzlichen und thierischen Zellen. (Sur le pouvoir réducteur des Bactéries et sur la présence de substances réductrices dans les cellules végétales et animales.) (*Arb. a.d. Kais. Gesundheitssainte*, 1904, t. XXI, p. 377 à 384.)
- Allan MACFADYEN, Harris MORRIS et Sidney ROWLAND. — Ueber ausgepresstes Hefeplasma (Büchners' Zymase, *Ber. D. ch. Ges.*, t. XXXIII, p. 2764, 2790.)
- Mac INTOSH. — Ferments inorganiques. (*Journ. of. Phys. Chem.* t. VI, p. 15 à 44.)
- MARFAN. — Allaitement. Hypothèse sur le rôle des zymases. (*Presse médic.*, 9 janvier 1901.)
- Le collargol en thérapeutique infantile. (*Soc. Pédiatrie*, 21 juin 1904.)
- Max MARGULES. — Nachtrag zur Mittheilung über Auflösung von Platin und Gold in Elektrolyten. (Dissolution du platine et de l'or dans les électrolytes.) (*Wiedem. Ann.*, 1898, t. LXV, p. 629 à 634, t. LXVI, p. 540 à 543.)

- MARTINAND. — Oxydation et casse des vins. (*Acad. Sc.*, 1897, t. CXXIV, p. 512.)
 — Action de l'air sur le moût de raisin. (*J. Ph. et Ch.*, 1895, t. II, p. 276 à 511.)
- Alfred MARTINET. — Considérations sur l'action diastasique et sur l'énergie primaire de la matière vivante. (*Pr. méd.*, 8 juin 1904, ou t. I, n° 46, p. 362.)
- N.-A. MAXIMOW. — Sur la question de la respiration (*Ber. d. Deut. Bot. Ges.*, t. XXII, 26 mai 1904, p. 225 à 235.)
- Otto MAYER. — Démonstration du pouvoir catalytique des sels de fer. (*Chem. Zg.*, t. XXVII, p. 662 à 663.)
- MAZÉ. — Rôle de l'oxygène dans la germination (oxydase). (*Ann. Inst. Past.*, t. XIV, p. 350 à 368.)
 — Oxydase dans les graines oléagineuses. (*Acad. Sc.*, t. CXXX, p. 424.)
 — La Zymase de l'Eurotiopsis Gayoni. (*Acad. Sc.*, 15 juill. 1902, t. CXXXV, p. 113.)
- MEDWEDEW. — Ueber Oxydationkraft der Gewebe. (Sur l'énergie oxydante des tissus.) (*Pflüg. Arch.*, t. LXV, p. 249 à 277.)
 — Ueber oxydativen Leistungen der thierischer Gewebe. (Sur la puissance oxydante des tissus animaux.) (*Pflüg. Arch.* t. LXXIV, p. 193 à 224, (1^{re} communication) et *Pflüg. Arch.*, t. LXXXI, p. 540 à 583, (2^e communication.)
 — Sur les oxydations produites par les extraits d'organes. (*J. of Physiol.*, t. XXIII, suppl. 48.)
 — Pouvoir oxydant des tissus. (*Arch. fur Physiologie*, 1901, t. LXXXVI, p. 540 à 573.)
- Raphaël MELDOLA. — Argent allotropique. (*Chemic. News*, t. LXIV, p. 283.)
- Félix MESNIL. — Sur le mode de résistance des vertébrés inférieurs aux invasions microbiennes artificielles. (Thèse, Fac. Sc., Paris, 1891.)
- METCHNIKOFF. — Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. (Paris, Masson, 1892, p. 48.)
- Richard MEYER et MÜLLER. — Préparation du tétraméthylparaphénylènediamine (*Ch. Centr. Bl.*, 1903, t. II, p. 980.)
- MEYER. — Jahrbuch der Chemie. (Les oxydases, 1901, p. 240.)
- M^{lle} MITCHELL et RICHET. — Accoutumance des ferments aux milieux toxiques. (*Soc. Biol.*, 1900, p. 637.)
- MOND RAMSEY et SCHILD. — (Combinaison du mélange oxyhydrique par l'éponge de platine.) (*Zeitsch. Phys. Ch.*, 6, (19), p. 25 à 62, t. XXV, p. 657 à 685.)
 — (*London R. Soc. Proc.*, t. LVIII, p. 242. *Chem. News.*, t. LXXII, p. 5. *Zeit. anorg. Ch.*, t. X, p. 178 à 180.)
 — Okklusion de O. et H. durch Palladium. (*Zeits. anorg. Ch.*, t. XVI, p. 135. *Zeits. phys., Ch.*, t. XXVI, p. 109 à 112. *Lond. R. Soc. Proc.*, t. LXII, p. 290 à 293.)
- B. MOORE et W. PARKER. — The osmotic properties of colloidal solutions. (*American Journal of Physiology*, 1902, t. VII, p. 261.)
- Morris MONGES. — Crédés. intravenons injections of Silber (Collargol) in ulcerative endocarditis. (Injection intraveineuse de collargol dans l'endocardite.) (*The medical. Bulletin*, Philadelphia, 13 déc. 1902, p. 1115 à 1118.)
- A. MONTI. — Sur la puissance réductrice des tissus organiques. (*Rendi conti della Academia Medica de Pavia*, 1894.)

- MOREAU. — Les oxydases. (*Journal médical de Bruxelles*, 27 février et 6 mars 1902.)
- MOUSSU. — Fermentations thyroïdiennes. (*Soc. Biol.*, 1893, p. 280-394.)
- H. MOUTON. — Les diastases inorganiques. (Exposé critique). (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XIV, p. 571 à 576.)
- J. MROTSCHKOVSKY. — Zur Lehre von den nicht organisierten Fermente. (Étude des ferments non organisés. (Diss. Saint-Petersbourg. *Hyg. Bundeschan*, t. I, p. 324.)
- Arthur MÜLLER. — Sur la classification des colloïdes. (*Z. Anorg. Ch.*, t. XXXVI, p. 340 à 345.)
- A. MULLER. — Classification des colloïdes. (*Z. Angew. Ch.*, 1903, p. 1039.)
 — Ueber Suspensionen in Medien von hoher innerer Reibung. (Ber. D. ch. Ges., t. XXXVII, p. 1 à 16, 1904.)
 — Sur la théorie des colloïdes. (Leipzig Wien., 54 pages. 1903.)
- John MÜLLER. — Les injections intraveineuses d'argent colloïdal Crédé (collargol) dans les maladies septiques. (*Therapeut. Monatshelt*, 1902, t. XVI, p. 266 à 322. D'après *D. Mediz. Wochensch.*, 1902, p. 11.)
- MAX MÜLLER. — Réduction, par la glycérine, d'une solution d'or alcalinisée avec lessive de soude, obtention d'un liquide rouge qui laisse déposer de l'or. (*J. Prakt. Ch.* (2), t. XXX, p. 252.)
- O. NASSE. — Ueber Fermentationsvorgänge in den Organen des Tierkörpers. Sur les processus de fermentations dans les organes du corps des animaux. (*Centr. Bl. f. Biol.*, n° 3. *Centr. bl. med. Wissenschaft*, t. XXVIII, p. 581.)
- O. NASSE. — Physiologische Oxydation (oxydation physiologique.) (*Naturforscher Gesellschaft zu Rostock*, 31 novembre 1891.)
- NASTUKOFF. — Pouvoir réducteur des levures et moyen de les mesurer. (*Acad. Sc.*, 1895, t. CXXI, p. 535.)
- NENCKI et GIACOSA. — Sulla ossidazione del benzolo per mezzo del ozono e sulle ossidazione nell organismo. (Sur l'oxydation du benzol au moyen de l'ozone et sur des oxydations de l'organisme. (*Arch. per. le Sc. mediche*. (Torino, 1880, t. IV, p. 333 à 339.)
- M. NENCKI et P. GIACOSA. — Ueber die Oxydationen in Thierkörper. (Sur les oxydations dans le corps des animaux.) (*Zeit. physiol.*, ch. iv, p. 339.)
- M. NENCKI et W. SIEBER. — Recherches sur l'oxydation physiologique. (*J. Prakt. Ch.* XXVI, t. I.)
- M. NENCKI et J. ZALESKI. — Ueber das Schicksal und die praktische Bedeutung der Superoxyden des Benzoesäure und Calciumsuperoxyde in Darmtractus des Menschen und des Hundes. (Sur la destinée et la signification pratique des superoxydes de l'acide benzoïque et du superoxyde de calcium dans l'appareil intestinal de l'homme et du chien. (*Zeit. physiol. Ch.*, 18 juil. 1899, t. XXVII, p. 487 à 506.)
- NENCKI et SIEBER. — Contribution à l'étude du suc gastrique, et composition chimique des enzymes. (*Arch. soc. Biol.*, t. IX, 45 p. 62-47. *Zeitsch. f. physiol. Ch.*, t. XXXII, p. 291.)
- NENCKI et H. SAHLI. — Enzymy oo terapii. (Les enzymes en thérapeutique). (*Gaz. lik. Warszowa*, 1900, 2° série, t. X, p. 948 à 950.)
 — Des Enzymes en thérapeutique. (*Korrespondenzen blatt für Schweizer Aerzte*, t. XX.)
- NETTER. — Efficacité du collargol dans le traitement des maladies infectieuses. Multiplicité de ses indications. (*Soc. méd. Hôpit.*, 12 déc. 1902, p. 1089.)

- NETTER. — Argent colloïdal dans les maladies infectieuses. (*Presse médicale*, 17 décembre 1902, p. 1208.)
- Argent colloïdal en thérapeutique. (*Presse médicale*, 21 janvier 1903.)
- Collargol. (*Union pharmaceutique*, 15 janvier 1903.)
- NETTER et SALOMON. — Argent colloïdal et applications. (*Presse médicale*, 11 février 1903.)
- Collargol dans le tétanos. (*Presse médicale*, 25 avril 1903.)
- NETTER. — Le collargol en thérapeutique infantile. (*Soc. Pédiatrie*, 21 juin 1904.)
- R. NEUMEISTER. — Remarques sur les communications de Ed. BÜCHNER sur la zymase). (*Ber. D. Ch. Ges.*, 1897, t. XXX, p. 2963 à 2966.)
- NOBÉCOURT et MERKLEN. — Ferments du lait. Rôle dans la nutrition du nourrisson. (*Presse médicale*, 24 et 27 décembre 1902.)
- A.-A. NOYES et G.-V. SAMMEL. — (Recherches pour expliquer différents types d'action catalytique.) (*Zeit. Physik. Chem.*, t. XLI, p. 11 à 27. (Boston.)
- A. OBERBECK. — Ueber das Verhalten allotropen Silbers gegen den elektrischen Strom (1^{re} communication.) (Réactions de l'argent allotropique envers le courant électrique.) (1^{re} communication.) (*Wiedemann Ann. Phys. und Chem.*, t. XLVI, p. 265 à 280. *Wiedemann Ann. Phys. und Chem.*, t. XCII, p. 353 à 379 (2^e communication.)
- Verhalten des festen kolloïdalen Silbers gegen den elektrischen Strom. (Réaction de l'argent colloïdal solide envers le courant électrique.) (*Wiedemann Ann. Phys. und Chem.*, 28 février, p. 745 à 748.)
- OLIVIER. — Sur l'hydrogénation du soufre intracellulaire. (*Acad. Sc.*, 1888, t. II, p. 428.)
- ONIMUS. — Nouveau mode de traitement par les oxydations médicamenteuses. (*Union médicale*. Paris, 1887, 3^e série, t. XLIV, p. 457 à 462.)
- A. OSWALD (Zurich). — Die Schilddrüse und wirksames Prinzip. (Le corps thyroïde et son principe actif.) (*Bioch. Centr. Bl.*, 15 mars 1903, p. 249 à 253.)
- Weiteres über Thyreoglobulin. (Étude sur la Thyréoglobuline). (*Z. phys. und Pathol.*, t. II, p. 545 à 556.)
- C. PAAL. — Ueber kolloïdalen Silberoxyde. (Sur l'oxyde d'argent colloïdal.) (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2219 à 2223.)
- Ueber kolloïdalen Quecksilberoxyde. (Sur l'oxyde de mercure colloïdal.) (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2224 à 2236.)
- Ueber kolloïdalen Silber. (Sur l'argent colloïdal.) (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2224 à 2236.)
- Ueber kolloïdalen Gold. (Sur l'or colloïdal.) (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 2236 à 2244.)
- PAAL et AMBERGER. — Ueber kolloïdalle Metalle der Platingruppe. (Sur les métaux colloïdaux du groupe du platine.) (*Ber. D. Ch. Ges.*, 1904, t. XXXVII, p. 124 à 139.)
- Nicola PAPPADA. — Sur l'existence de l'acide tungstique colloïdal. Réaction de l'acide chlorhydrique et le tungstate de soude.) (*Gaz. chimica. Ital.*, t. XXXII, II, p. 22 à 28.)
- PASQUERON de FOMMERVAULT. — De l'emploi du collargol dans les septicémies puerpérales. Thèse Paris 1904.
- L. PASTEUR. — Étude sur le vin, 1876.
- Th. PAUL et IBIS. — Rôle des ions en médecine. (*Meyers' Jahrbuch der Chemie*, 1900, t. X, p. 49, 1901, t. XI, p. 41.)
- PAULI. — Untersuchungen über die physikalischen Zustandsänderungen der Kolloide. (*Beitr. Z. chem. physiol.*, 1902, t. II, p. 225 à 246.)

- PAWLEWSKI. — Sur l'incertitude de la réaction du gaïac sur les diastases. (*Ber. D. Ch. Gesell.*, 1897, t. XXX, p. 1313.)
- PEGLION. — Intorbidamento o casse dei vini. (*Bolletino della società degli agricoltori Italiani*, Anno II, n° 3.)
- B. PELLACANI. — Contributio allo studio della vita postuma dei tessuti. (Sur la vie des tissus après la mort.) (*Bolletino della, R. Acad. medica di Roma*, 1900, t. XXVI.)
- PERRAUD. — *Revue de viticulture*, 1897.
- Jean PERRIN. — Électrisation de contact et théorie des solutions colloïdales. (*Acad. Sc.*, t. CXXXVII, p. 564.)
- PÉTRY. — Chimie des tumeurs malignes. (*J. Phys. et path. gén.*, 1899, p. 1067.)
- PFEFFER. — Processus d'oxydation dans les cellules vivantes. (*Biedermann Centr. blatt*, 1890, p. 247.)
- Formation de la diastase dans les champignons. (*J. Ph. et Ch.*, (6), 1897, t. VI, p. 178.)
- W. PFEFFER. — Ueber Oxydationsvorgänge in lebenden Zellen. (Sur les Processus d'oxydation dans la cellule vivante.) (*Ber. D. Bot. Ges.*, t. VII, p. 82 à 89.)
- PELÜGER. — Ueber die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismus. (Sur la combustion physiologique dans l'organisme vivant.) (*Arch. f. d. Ges. Physiol.*, 1895, t. X.)
- PHIPSON. — Sur le bleu d'oxydation du *Boletus cyanescens* et des produits similaires dérivés du phénol. (*The chemic. News*, 1872, t. XXV, n° 657, p. 301.)
- PHISALIX. — Présence d'une oxydase dans la peau de la grenouille verte. (*Soc. Biol.*, 23 juillet 1898, t. L, p. 793.)
- Suc de champignon et venin de vipère. (*Soc. Biol.*, 17 décembre 1898, t. L, p. 1151.)
- PICHARD. — Recherche et dosage rapide du manganèse dans les plantes et les terres végétales par une méthode colorimétrique. (*J. Ph. et Ch.*, 1898, t. VII, p. 307. *Acad. Sc.*, 14 février 1898, t. CXXXVI, p. 531.)
- Contribution à la recherche du manganèse dans les minéraux végétaux et animaux. (*J. Ph. Ch.*, 1898, t. VIII, p. 72. *Acad. Sc.*, 27 juin 1898.)
- PICTON, HAROLD et LINDER. — Solutions et pseudosolutions. *Chem.* n° 63, p. 47 (1892), n° 70, p. 59 et 60 (1894), n° 71, p. 568 à 573 (1897).
- PIERI et PORTIER. — Présence d'une oxydase dans certains tissus des mollusques acéphales. (*Arch. Physiol.*, 1897, 60.)
- Sur la présence d'oxydase dans les branchies, palpes et le sang des acéphales. (*Acad. Sc.*, 1896, t. CXXII, p. 1314.)
- PLANCHE. — Sur les substances qui développent la couleur bleue dans la résine de gaïac. (*J. Pharm.*, 1820, t. VI, p. 16 à 25.)
- Alexandre DE POEHL. — La spermine. (*Revue générale des sciences*, 15 août 1893, p. 504.)
- Conditions de l'action de la spermine sur les processus d'oxydation dans l'organisme, et en particulier dans les tissus nerveux. (*Journ. mediz. Chem. und Pharm. St-Petersbourg*, t. I, p. 157 à 175.)
- Du rôle des catalyseurs sur la vie et la santé de l'organisme ; et en particulier de la spermine et de l'adrénaline. (*Soc. médic. St-Petersbourg*, séance 23 nov. (in Rousski Vrach.) (Le médecin russe) anciennement *Vrach.*, 16 nov. 1902, p. 1744.)
- Une explication chimique de l'action physiologique de la spermine.

- (*Bull. acad. Imper. Ac. St-Petersbourg*, t. XIII. *Centr. Blatt. Mediz. Wissenschaft*, 1892, n° 41, p. 750.)
- Alexandre DE POEHL. — Action physiologique de la spermine. Signification de son action sur l'organisme. (*Acad. Sc.*, t. CXV, p. 129 à 132.)
- Influence de l'alcalinité du sang sur les processus d'oxydation produit dans les organes par la spermine. (*Acad. Sc.*, t. CXVI, p. 647 à 649.)
 - Effets physiologiques et thérapeutiques de la spermine. (*J. Ph. et Ch.*, 1898, t. VII, p. 182. *Acad. Sc.*, CXXV, 6 déc. 1897, p. 959.)
 - Influence des catalyseurs sur les fonctions de l'organisme spermine. Cérébrine. Adréaline et chloradréaline. (*Acad. Sc.*, t. CXXXV, 15 déc. 1902, p. 1141 à 1143.)
- Jules POHL. — Ueber Oxydation des Methyl und Äthylalcohols in Thierkörper. (Sur l'oxydation des alcools éthylique et méthylique dans l'organisme animal. (*Arch. f. Experim. Pathol. u. Pharmak.*, t. XXXI, p. 281 à 302.)
- Zur Kenntniss des oxydativen Ferment. (Étude d'un ferment oxydant.) (*Arch. f. Experim. Pathol. und Pharmak.*, XXXVIII, p. 65 à 70.)
- PORTIER. — Les oxydases dans la série animale. Thèse Paris, 1897.)
- Les oxydases dans le sang des mammifères. Leur localisation dans les leucocytes. (*Soc. Biol.*, 23 avril 1898, t. L, p. 452.)
 - L'oxydase du sang des mammifères est-elle une véritable oxydase. (*Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 453.)
- Emm. Pozzi ESCOT. — Les diastases et leurs applications. Gauthiers, Villars, Masson, Paris.)
- État actuel de nos connaissances sur les oxydases et les réductases. Établissement du groupe nouveau des réductases. Dunod, édit., Paris, 1902.)
 - Nature des diastases. Paris (Jules Rousset.)
 - Les hydrogénases. (*Bulletin Acad. Médecine*, 1902, p. 400.)
 - Sur une nouvelle diastase. (*Revue générale de chimie*, t. V, p. 182, 185, 194, 198. *Acad. Sc.*, t. CXXIV, p. 66.)
 - Action réciproque des oxygénases et des hydrogénases. Contribution à l'étude du Philothion. *Acad. Sc.*, t. CXXXIV, 1902, p. 66.
 - Propriétés catalytiques des hydrogénases. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 81.)
 - Note sur l'oxydase de la levure. (*Acad. Sc.*, t. CXXXIV, 1902, p. 377.)
 - Sur les hydrogénases du sang et la propriété catalytique de la fibrine. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 446.)
 - Sur une importante cause d'erreur dans la recherche des diastases. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 479.)
 - Mécanisme de la formation d'H²S pendant la fermentation alcoolique. (*Acad. Sc.*, t. CXXXIV, p. 628. *Bull. Soc. ch.*, t. XXVII.)
 - Nouvelle diastase extraite du Kofi japonais et sécrétée par l'Eurotium orizæ. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 758.)
 - Réduction des nitrates chez les végétaux. Intervention d'une action diastatique. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 863.)
 - Commensalisme de certains ferments diastatiques et réducteurs dans certaines tubercules. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 1006.)
 - Diastases oxydantes et réductrices de la pomme de terre. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 1256.)
 - Élément diastatique nouveau de l'urine. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 1332.)

- Emm. Pozzi Escot. — Recherches sur les ferments diastatiques de l'Eurotium orizae. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXV, p. 216.)
- Formation d'H₂S par les extraits d'organes et les substances albuminoïdes en général. (*Acad. Sc.*, t. CXXXVII, p. 495.)
- Production d'H₂S par les extraits d'organes et les matières albuminoïdes en général (*Acad. Sc.*, 1903, séance du 5 octobre. *Presse médic.*, 7 octobre 1903.)
- Les peroxydases. (*Acad. Sc.*, 1903, 27 avril 1917.)
- Quelques remarques sur la nature des diastases. (*Acad. Sc.*, 4 mai 1903, p. 1105.)
- Sur l'existence dans les cellules vivantes de deux diastases à la fois oxydantes et réductrices et sur le pouvoir oxydant des réductases. (Réclamation de priorité. *Acad. Sc.*, t. CXXXVIII, 22 février 1904, p. 511.)
- La phénolphtaléine et le dosage des oxydases. (*Ann. et Rev. chim. analytique*, 15 juin 1902.)
- Un nouvel enzyme dans l'urine. (*Ann. ch. anal. appl.*, t. VII, p. 212 à 213.)
- Sur une source d'erreur dans la recherche des diastases. (*Soc. ch.* (3), t. XXVII, p. 460 à 464.)
- La Jacquemase. Diastase réductrice extraite du Koji japonais et de l'Eurotium orizae. (*Soc. chem.* (3), t. XXVII, p. 557.)
- Recherches sur la formation d'hydrogène sulfuré dans la fermentation alcoolique. (*Soc. chem.*, (3), t. XXVII, p. 692.)
- Propriétés catalytiques des hydrogénases. Identification de la catalase de Lœw et du philothion de Rey Pailhade. (*Soc. chem.* (3), t. XXVII, p. 280 à 288.)
- Contribution à l'étude de la casse. (*Bull. Soc. chim.*, t. XXVII, p. 346.)
- Contribution à l'étude de la casse. (*Progrès agricole et viticole*, 9 mars 1902. *Feuille vinicole de la Gironde*, 16 janvier 1902. *Moniteur vinicole*, 17 janvier 1902.)
- J.-A. PRANGE. — Ueber einen allotropischen Zustand des Silbers. (Sur un état allotropique de l'argent.) *Recueil travaux chimiques Pays-Bas*, t. IX, p. 121 à 133. (Utrecht.)
- Lösliche Modification des Silber von Carey Lea. (Modification soluble de l'argent de Carey Lea. (*Recueil travaux chimiques des Pays-Bas*, Leiden, t. IX, p. 121 à 133.)
- A. PUGLIESE. — Les processus d'oxydation chez les animaux à jeun. *Atti della Reale Accademia dei Fisiocritici in Siena*.
- G. QUINCKE. — Ueber kolloidale Lösung. (*Ann. der Phys.* (4), 1903, t. XII, p. 1165 à 1168.)
- RACIBORSKY. — Sur la localisation des matières oxydantes dans les plantes vasculaires. (*J. Ph. et Ch.*, 8 avril 1899, t. IX, p. 387.)
- Ein Inhaltskörper des Leptoms. Sur un corps contenu dans le leptome. (*Ber. D. Bot. Ges.*, 1898, t. XVI, p. 52 à 63. Heft. 13. *Ber. D. Bot. Ges.*, 1898, t. XVI, p. 119 à 123.)
- Weitere Mittheilungen über das Leptomin (communication sur la leptomine.) (*Ber. D. Bot. Ges.*, 1898, t. XVI, Heft. 5, p. 119.)
- RANVIER. — De l'endothélium du péritoine et les modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale. Comment il faut comprendre la guérison par récession immédiate. (*Acad. Sc.*, 1891, t. CXII, p. 842.)
- R.-W. RAUDNITZ. — Beiträge zur Kenntniss der oxydativen Fermente und Super-

- oxydasen. (Contribution à l'étude des ferments oxydants et des peroxydases.) (*Zeitschr. f. Biol.*, 1901, t. XLII, p. 91 à 106.)
- R.-W. RAUDNITZ. — Ueber sogenannte Fermentreaktion der Milch. (Sur les soi-disant réactions de ferments diastasiques du lait. (*Centr. Bl. Physiol.*, t. XII, p. 790 à 793, n° 24.)
- Paralysie de la catalyse du Platine par les poisons. (*Z. Physik. Ch.*, t. XXXVII, p. 551 à 552.)
- REBOUL. — De l'emploi de feuilles d'argent laminé en chirurgie. (Comptes rendus du Congrès de chirurgie; *Bulletin Médical*, 24 octobre 1903.)
- LOUIS RENON. — Des injections d'argent métallique en thérapeutique. (*Revue générale méd. et thérapeutique*, 1902, t. XVI, p. 819.)
- L. RENON et LOUSTE. — Le collargol dans la fièvre typhoïde. (Soc. méd. hôpitaux.) *Revue scientifique*, 5^e série, t. II, n° 19, 5 nov. 1904, p. 601. Les ferments oxydants et la respiration.
- J. de REY PAILHADE. — Sur la formation d'H₂S dans l'organisme à la suite de l'ingestion de quelques médicaments. (Thèse Montpellier, 1885. Analyse dans *Bulletin Soc. hist. Nat. Toulouse*, 8 mai 1885.)
- Recherches expérimentales sur le philothion. Son rôle physiologique dans l'absorption de l'oxygène. Masson, 1891.
- Le philothion et le soufre. Toulouse 1894. (Imp. Lagarde et Sébille.)
- Action de l'eau du soufre et de l'oxygène dans le traitement par les eaux sulfurées. Rôle intermédiaire du philothion. (Conférence faite à l'Ecole d'hydrologie des Pyrénées, 1896.)
- Découverte du philothion. (Brochure. Toulouse.)
- Recherches expérimentales pour expliquer l'absorption du soufre par voie gastro-intestinale. (*Soc. hist. nat. Toulouse*, 1886, p. 116.)
- Sur un principe immédiat nouveau : le philothion et sur sa propriété d'hydrogéner le soufre. (*Soc. hist. nat. Toulouse*, 4 juillet 1888.)
- Présence du philothion dans le tissu du pancréas. (*Soc. hist. nat. Toulouse*, 18 juin 1890.)
- Le rôle du philothion dans l'absorption du soufre pris par voie intestinale. (Signalé dans *Soc. hist. nat. Toulouse*, séance du 30 mars 1892.)
- Nouveaux faits pour servir à l'histoire du philothion. (*Soc. hist. nat. Toulouse*, séance du 30 mars 1892.)
- Sur moyen d'extraire le philothion du foie. (*Soc. hist. nat. Toulouse*, 15 février 1893.)
- Sur l'absorption de l'oxygène par les êtres vivants. (*Soc. hist. nat. Toulouse*, 4 mai 1893.)
- Sur l'oxydation des tissus. (*Soc. hist. nat., Toulouse*, séance du 2 juin 1897.)
- Le philothion ou hydrogénase. Considérations sur expériences d'Abelous et Biarnès. (*Soc. hist. nat. Toulouse*, 4 avril 1900, p. 99 à 122.)
- Rôle du philothion dans les oxydations organiques. Toulouse, Lag. et Sébille, 1902.)
- Sur les propriétés réductrices du philothion. (Réponse à M. Abelous. *Soc. hist. nat. Toulouse*, 1903.)
- Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre à froid. (*Acad. Sc.*, 11 juin 1888, t. CVI, p. 1683.)
- Nouvelles recherches physiologiques sur la substance organique hydrogénant le soufre à froid. (*Acad. Sc.*, 1888, t. CVII, p. 43.)
- Substance organique hydrogénant le soufre à froid. (*Acad. Sc.*, 1888, t. CVII, p. 198.)

- J. de REY PAILHADE. — Études sur les propriétés chimiques de l'extrait alcoolique de levure de bière. Formation de gaz carbonique et absorption d'oxygène. (*Acad. Sc.*, 1894, t. CXVIII, p. 201.)
- Rôles respectifs du philothion et de la laccase dans les graines en germination. (*Acad. Sc.*, 30 déc. 1895, t. CXXI, p. 1162.)
- Rôle du philothion dans le mécanisme de l'action des médicaments spéciaux de la nutrition. (*Bull. Soc. thérapeutique*, (4), 23 janvier 1901, p. 9.)
- Le philothion est un agent d'hydrogénation. (*Bull. Soc. thérapeutique*, 4^e série, t. VI, p. 130, n° 6.)
- Le philothion. Constitution et origine anaérobie du philothion. Principe immédiat organique. (*Soc. Biol.*, 19 mai 1894, t. XLVI, p. 455.)
- Le philothion dans le règne végétal. (*Soc. Biol.*, 25 mai 1895, t. XLVII, p. 413.)
- Ferments simultanés d'oxydation dans les cellules végétales. (*Soc. Biol.*, 9 mai 1896, t. XLVIII, p. 479.)
- Existence simultanée dans les tissus animaux du philothion et de l'oxydase chargée de l'oxyde. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 334.)
- Pouvoir oxydant et pouvoir réducteur des tissus. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 519.)
- Existence dans les tissus animaux d'une matière réduisant le gaïac bleu. (*Soc. Biol.*, 1897, t. IL, p. 670.)
- Pouvoir réducteur des tissus au moyen des tissus desséchés. (*Soc. Biol.*, n° du 1^{er} avril 1898, t. L, p. 372.)
- Une propriété caractéristique du bleu de méthylène, son application en thérapeutique (philothion). (*Bulletin général de thérapeutique*, t. CXLVI, p. 210.)
- Philothion. (*Bull. Soc. Ch.*, (3), 1890, t. III, p. 171.)
- Existence du corps protéique (philothion) prévu par Bertrand dans la constitution des oxydases. (*Bull. Soc. Chim.*, 1897 (3), t. XVII, XVIII, p. 755.)
- Fermentation chimique de la levure en milieu antiseptique. (*Bull. soc. ch. Paris*, 3^e série, 1900, t. XXII, p. 666. *Bull. soc. hist. nat. Toulouse*, juillet 1900.)
- Rôle du philothion dans le mécanisme de l'action des médicaments spéciaux de la nutrition. (Extrait du *Bulletin général de thérapeutique*, 1901, p. 9.)
- Le philothion est un ferment d'hydrogénation. (*J. Ph. et Ch.*, 1901, p. 130.)
- Le soufre. (*Gazette des Eaux*, 2 janvier 1902.)
- Les ferments solubles et les eaux minérales. *Gazette des Eaux*, 18 déc. 1902.)
- Une propriété chimique caractéristique du bleu de méthylène. Son application en thérapeutique. (*Bull. Soc. de Thérap.*, 24 juin 1903, p. 210.)
- Relations entre le philothion et la thérapeutique. (*Bull. soc. de thérapeutique*, 23 novembre 1904.)
- Ch. RICHET. — Sur la formation de l'urée dans le foie après la mort. (*Acad. Sc.*, t. CXVIII, p. 1125.)
- H. ROBERT. — Procédé pour enlever les taches d'argent colloïdal sur le linge blanc. (*Pr. médicale*, 6 juin 1903, p. 286.)
- Albert ROBIN. — Sur les ferments inorganiques. Leçon faite à Beaujon le 17 février 1904.)
- Albert Robin et G. BARDET. — Action des métaux à l'état colloïdal et des

- oxydases artificielles sur l'évolution des maladies infectieuses. (*Acad. Sc.*, 21 mars 1904.)
- ALBERT ROBIN. — Influence de l'état naissant sur les propriétés des médicaments. (*Presse médicale*, 9 mai 1904.)
- Note sur les ferments métalliques, leur action sur le métabolisme, leurs effets dans la pneumonie. (*Acad. médecine*, 6 décembre 1904, et *Soc. Thérap.*, 7 décembre 1904.)
- Action thérapeutique des ferments métalliques dans la pneumonie et le rhumatisme articulaire aigu. *Soc. thérap.*, 21 décembre 1904.)
- F. RÖHMANN et SPITZER. — Ueber Oxydationswirkungen thierischer Gewebe. (Sur les actions oxydantes des tissus animaux. (*Ber. D. Ch. Ges.*, 8 avril 1895, t. XXVIII, p. 567 à 572.)
- P. van ROMBURGH. — Ueber Indigobildung aus Indigofera und aus Marsdenia tinctoria. (Sur la formation d'indigo chez l'indigofera et la marsdenia tinctoria. (*Koninklijke Academic voor Wetenschappen*.)
- O. ROSSI. — Une substance réductrice contenue dans le liquide cérébrospinal. (*Z. physiol. Ch.*, t. XXXIX, p. 183 à 189, Paire.)
- ROUSSY. — Ferments et fermentations. (Ferments oxydants, hydrogénants, p. 235 et 236.)
- Gabriel ROUX. — Sur une oxydase productrice de pigment sécrétée par le colibacille. (*Acad. Sc.*, 13 mars 1899, t. CXXXVIII, p. 693.)
- RUBNER, STAGNITTA BALESTRERI et NIEMANN. — Sur le mode de formation de l'hydrogène sulfuré par les bactéries. (*Arch. für Hygiene*, t. XVI, p. 53 à 72.)
- RUDINGER. — Ueber Leukocytenwanderung in den Schleimhäuten des Darmkanals. (*S. B. AK. München*, p. 125.)
- RUDOLF RUER. — Ueber die electrolytische Auflösung von Platin mittels Wechselströme. (*Z. f. Elektroch.*, t. IX, p. 235 à 239. Gottingen. *Z. Ph. Ch.*, t. XLIV, p. 81 à 113, Heft. II, *Centr. bl.*, 1903, t. I, p. 917.)
- W. RULLMANN. — Ueber die Reaktionen des oxydierenden Enzyms der Kuh und Frauenmilch. (Sur les réactions des ferments oxydants dans les laits de vache et de femme). (*Z. f. Untersuch. d. Nahr. u. Genussmittel*, 15 janvier 1904.)
- SABATIER et SENDERENS. — Réduction des dérivés nitrés par la méthode d'hydrogénation directe par métaux divisés. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXV, p. 225.)
- Hydrogénation directe des oxydes de carbone, en présence de divers métaux divisés. (*Acad. Sc.*, 1902, t. CXXXIV, p. 689.)
- Décomposition catalytique de l'alcool éthylique par les métaux divisés. Formation régulière d'aldéhyde. (*Acad. Sc.*, 1903, p. 738.)
- Décomposition catalytique de l'alcool éthylique par les métaux divisés. Alcools primaires forméniques. (*Acad. Sc.*, 1903, p. 921.)
- Transformation des aldéhydes et des acétones en alcools par hydrogénation catalytique. (*Acad. Sc.*, 3 août 1903, p. 301.)
- Hydrogénations directes réalisées en présence du nickel réduit. (*J. Ph. et Ch.*, 1901, t. XIII, p. 570.)
- SABATIER (de Toulouse). — L'hydrogénation par catalyse. V^e Congrès international de chimie appliquée (Berlin.) (*Z. angew. Ch.*, 16 juin 1903, Heft, 24, p. 582.)
- N. SACCHAROFF. — Propriétés chimiques des enzymes oxydants et réducteurs. (*Centr. Bl. f. Bakteriöl.*, 18 novembre 1898, t. XXIV-XXVI, p. 661 à 667.)

- SALKOWSKI. — Fermentative Prozesse in den Geweben. (Processus de fermentation dans les tissus). (*Arch. Physiol. Dubois Reymond*, 1890, p. 554-557.)
- Processus d'oxydations produits par le sang. (*Z. Physiol. Ch.*, 1882, t. VII, p. 115.)
- Sur les actes d'oxydations produits par le sang. (*Centr. bl. f. Med. Wissenschaft*, 1892, n° 30, p. 849, 851.)
- SALKOWSKI et JAMAGIWA. — Ueber das Oxydationsferment der Gewebe. (Sur le ferment oxydant des tissus). (*Centr. bl. Mediz. Wissenschaft*, 29 décembre 1894, n° 52.)
- E. SALKOWSKI. — Zur Kenntniss der Oxydationsferment der Gewebe, mit Benutzung von Versuchen von Dr Jamagiwa. (Étude du ferment oxydant des tissus avec utilisation des recherches du Dr Jamagiwa). (*Arch. Pathol. anat. und Physiol.*, 1897, t. CXLVII, p. 1 à 23.)
- SALKOWSKI. — Détermination et nature des enzymes. (*Zeit. f. Physiol. Chem.*, 1902, t. XXXIV, p. 158 à 162.)
- SARTHOU. — Sur une oxydase retirée du schinus molle, la schinoxydase. (*J. Ph. et Ch.* (6), 1900, t. XI, p. 482 à 488.)
- Rôle que paraît jouer le fer dans la schinoxydase. (*J. Ph. et Ch.* (6), 5 mars 1900, t. XI, p. 583 à 589.)
- Sur quelques propriétés de la schinoxydase (oxydase à base de fer). (*J. Ph. et Ch.*, 1900 (6), t. XII, p. 104 à 108.)
- Contribution à l'étude de la nature des oxydases. (*J. Ph. et Ch.*, 3 avril 1901, 6^e série, t. XIII, p. 464.)
- Présence dans le lait d'une substance albuminoïde jouant le rôle de diastase et décomposant l'eau oxygénée. (*Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, juillet 1904.)
- R. SAZERAC. — Sur une bactérie oxydante. Son action sur l'alcool et la glycérine. (*Acad. Sc.*, t. CXXXVII, p. 90 à 92 et *Soc. Ch.*, t. XXIX, p. 301.)
- E. SCHAER. — Reduktion der Nitrate durch Pflanz und Thierorganismen. (Réduction des nitrates par les organismes animaux et végétaux. (*Ber. Ch. Ges.*, t. IX, p. 1068.)
- Sur les ferments oxydants des végétaux en général, et de l'oxydase du *Phytolacca decandra*. (*Vierteljahr. Sch. der Naturforsch. Ges. Zurich.*, 1896, t. XLI, p. 233.)
- SCHAER et PAETZOLD. — Emploi des solutions chloroformiques de résine de gaïac ou d'acide gaïaconique pour déceler les réactions oxydantes. (*Arch. der Pharm.*, p. 239-610.)
- SCHAER. — Die neue Entwicklung der Schœnbeins Untersuchungen über Oxydationsfermente. (Sur un nouvel exposé des recherches de Schœnbein sur les ferments oxydants). (*Zeitsch. Biol.*, 1892, t. XXXVII, p. 320 à 344.)
- Sur l'emploi de la résine de gaïac comme réactif. (*J. Ph. et Ch.*, 1895, t. I, p. 89.)
- SCHAER. — Sur les ferments oxydants des végétaux en général, et du *Phytolacca decandra* en particulier. (*J. Ph. Ch.* (6), 1897, t. V, p. 541. Res. d'après *Viertel Jahrschrift der Naturf. Ges. Zurich.*, t. XLI, p. 233.)
- SCHAER. — Nachweis von Blut vermittelt Guajactinctur. (*Pharm. Zg.*, t. XXXIX, p. 477.)
- Propriétés chimiques des Enzymes. (*Schweizer Wochenschrift für Pharmacie*, t. XXIX, p. 69 à 73. Zurich.)
- Ueber chemische Eigenschaften der Enzyme. (*Corresp. bl. f. Schweizer Aertzte*, t. XXI, p. 17 à 21.)

- Ed. SCHAER. — Ueber aktivierende Wirkungen von reduzierenden Substanzen und kolloidalen Edelmetallen, sowie von Alkaloiden und andere basischen Stoffen auf verschiedene oxydierende Verbindungen. (Sur les actions « activantes » qu'exercent, sur différentes combinaisons oxydantes, les substances réductrices, les métaux nobles colloïdaux et autres substances basiques). (*Liebigs Ann.* (323), p. 32 à 82. Strasbourg.)
- Ueber die Erhöhung der oxydierenden Wirkungen gewisser Metallsalze durch alkalische Substanzen, insbesondere durch Pflanzenbasen. (Sur l'exaltation des actions oxydantes de certains sels métalliques par les substances alcalines en particulier par les bases végétales. (*Arch. der Pharm.* (241), p. 401 à 409.)
- Sur la nature des réactions de l'aloès et les actions oxydantes des sels de Cuivre en présence des cyanures. (*Arch. der Pharm.* (3), 31 janvier 1894.)
- Les phénomènes d'oxydation spontanée et interne, 87^e session de la Société Helvétique des sciences naturelles. (Winterthur, 30 juillet, 2 août 1904.)
- SEBILLY. — Ueber Glycerin-Silbersalze, (Itrol. Actol.) sowie lösliches Silber. (Sur les sels d'argent de Créde (Itrol. Actol.), et l'argent soluble. *Therap. Monatsheft.*, marz 1899, p. 162 à 168. *Therap. Monatsheft.*, avril 1899, p. 216 à 221.)
- Arthur SCHLOSSMANN. — Ueber die therapeutische Werwendung kolloidalen Metalle. (Sur l'emploi thérapeutique des métaux colloïdaux). (*Therap. Monatsheft.*, mai 1899, p. 278 à 281.)
- SCHMIEDEBERG. — *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1876, t. VI, p. 233.
- *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm.*, 1881, t. XIV, p. 228.
- H. SCHMIDT. — Sur l'action des injections intraveineuses de collargol au cours des maladies infectieuses. (*Deutsch. mediz. Wochensch.*, 9 et 16 avril 1903, p. 259 et 282.)
- Ch. SCHMIDT. — Existence de ferments oxydants et réducteurs dans la peau. Leurs rapports avec la formation des pigments. (*Soc. Biol.*, 23 avril 1904, t. LVI, p. 678 à 680.)
- E.-A. SCHNEIDER. — Kolloide Goldsulfide (*Ber. D. Ch. Ges.*, 1891, p. 2241 et 2247.)
- Ueber kolloidale Silberlösungen. (Sur les solutions colloïdales d'argent. (*Ber. D. Ch. Ges.*, 1891, t. XXIV, p. 3370 à 3373.)
- Ueber einige Organosole. (Sur quelques organosols). (*Ber. D. Ch. Ges.*, XXV, p. 1164 à 1167.)
- Ueber Reindarstellung des Silbershydrosols. (Sur la préparation d'hydrosol pur d'argent). (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXV, p. 1281 à 1284.)
- Zur Kenntniss des kolloidalen Silbers. (Etude de l'argent colloïdal). (*Ber. D. Ch. Ges.*, 1891, t. XXIV, p. 3370-3373. *Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXV, p. 1440 à 1448.)
- Zur Kenntniss des kolloidalen Silbers. (Etude de l'argent colloïdal). (*Zeitsch. anorg. Chem.*, t. VII, p. 337 à 340.)
- Ueber das Verhalten der Kolloide in organischen Lösungsmittel (Organosole) bei der Kritischen Temperatur der Lösungsmittel. (Sur la manière dont se comportent les colloïdes dans les dissolvants organiques (organosols) à la température critique du dissolvant. (*Z. anorg. Chem.*, t. III, p. 78 à 79.)
- Zur Kenntniss der Wasserlöslichen Form des Goldpurpurs. (Etude

- d'une forme, soluble dans l'eau, du pourpre d'or). (*Z. anorg. Ch.*, t. V, p. 80 à 83.)
- C.-F. SCHONBEIN. — Ueber Sauerstofferreger, und Sauerstoffträger in den Pflanzenwelt. (Sur les excitateurs et convoyeurs d'oxygène du règne végétal). (*Arch. f. phys. Heilkunde*, 1856, p. 1.)
- Ueber Ozon und Ozonwirkung in Pilzen. (Sur la présence et l'action de l'ozone chez les champignons. (*J. f. prakt. Ch.*, 1856, t. LXVII, p. 496.
- Sur l'état de l'oxygène actif dans les matières organiques. (*Journ. f. prakt. Chem.*, 1868, n° 20, vol. CV, p. 198 *Erdmanns Journal*, t. LXV, p. 96, t. LXXV, p. 8, t. LXXXIX, p. 323. *Basl. Verh.*, t. I, p. 229, t. II, p. 9, t. III, p. 697, t. V, p. 34.)
- SCHOTTLANDER. — Kolloidales Gold. Or colloidal. (*Verh. d. Vers. Deutsch. Naturforsch. u. Ärzte*, 1893, t. II, p. 73 à 78. Charlottenburg. (sept. 1893.)
- Alb. SCHULTZ. — Ueber die Verwendbarkeit der von Siefert angegebenen Modifikation der Guajakwasserstoffsuperoxydreaktion zum Nachweis der Blutspuren. (Sur l'utilité pratique de la modification indiquée par Siefert de la réaction gaïac-eau oxygénée pour déceler les traces de sang). (*Viertel. Jahr. Schr. f. Gericht. Mediz.*, t. XXII, p. 101 à 108.)
- SCHUTZENBERGER. — Expériences concernant les combustions au sein de l'organisme animal. (*Acad. Sc.*, 1874, t. CXXVIII.)
- Leo SCHWARTZ. — Ueber die Oxydation Acetons und homologer Ketone der Fettsäurereihe. (Sur l'emploi de l'acétone et de cétones homologues de la série des acides gras). (*Arch. Exp. Pathol. und Pharm.*, t. XL, p. 168 à 194.)
- George SENTER. — Das Wasserstoffsuperoxyd zersetzende Enzym des Blutes. (Présence, dans le sang, d'un enzyme décomposant l'eau oxygénée. (*Z. Physik Ch.*, 1903, t. XLIV, Heft 3, p. 257 à 318.)
- SIEBER. — Destruction des toxines par les peroxydases et les oxydases d'origines animale et végétale. (*Arch. Soc. Biol. St-Petersbourg*, t. IX, p. 151 à 170. Analysé dans *Ch. Centrbl.*, 1903, p. 408, t. I.)
- N.-O. SIEBER et SCHOUROW. — Sur les ferments oxydants. (*Wacht Gaz.*, n° 90, p. 463 et 495.)
- M^{me} SIEBER (St-Petersbourg). — Destructions des toxines par le bioxyde de calcium, et les oxydases d'origine animale et végétale. (*Arch. Sc. Biol. St-Petersbourg*, 1901, vol. II. D'après *Revue gén. des Sciences*, 30 janvier 1902.)
- SIEBER, NENCKI et SCHOUROW SIMANOWSKI. — Destruction des toxines par les peroxydes d'origine animale et végétale. (*Centr. bl. Bakter. und Parasitenk.*, t. I-XXIII, p. 8 fo à 880. *Zeitsch. physiol. Ch.*, t. XXXII, p. 573. *Zeitsch. physiol. Ch.*, t. XXXVI, p. 244.)
- N.-O. SIEBER et E.-O. SCHOUROW SIMANOWSKI. — De l'action de l'Erepsine et du suc intestinal sur les toxines et sur l'abrine. (*Pr. méd.*, 28 novembre 1903, p. 827. D'après *Arch. Sc. biol. St-Petersbourg*, 1903, t. X, p. 1.)
- N.-O. SIEBER. — Oxydases et toxines. Sur la neutralisation des toxines par les peroxydes et par les oxydases animales et végétales (*Z. physiol. Ch.*, 1901, t. XXXIII, p. 573 à 592.)
- N.-O. SIEBER SCHOUROWA. — Action des oxydases sur toxines et l'abrine. (*Ann. Sc. Méd. Milit. de St-Petersbourg*, 10 avril 1902, p. 695.)
- W. SIEBER. — Neutralisation des toxines par les oxydases. Présence d'oxydase dans le sang de chevaux immunisés. (*Zeitsch. für physiol. Chem.*, t. XXXII, p. 573.)

- N. SIEBER. — Action des enzymes oxydants sur les hydrates de carbone. *Z. physik. Chem.*, t. XXIX, 31 octobre 1903, p. 484. à 512. *Ann. Inst. Past.*, n° 1, 15 janvier 1904, p. 34.)
- STATER PRICE. — Wirkung des kolloidalen Platin auf Peroxydschwefelsäure. (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 291 à 294.)
- SLOWTZOFF. — Lois de l'action des oxydases. (*Wratch Gaz.*, 1901, t. XXII, p. 1319.)
- Oxydase du corps des animaux, oxydase des glandes salivaires. (*Ing. Diss. St-Petersbourg. Res.*, *J. B. T. Ch.*, 1899, t. XXIX, p. 905.)
- B. SLOWTZOFF. — Contribution à l'étude des oxydases végétales. (*J. Ph. et Ch.*, 1901, t. XIII, p. 222.)
- E. SOLVAY. — Betrachtungen über die Energetick der Organismen in dem Gesichtspunkte der Definition, Entstehung und Entwicklung des lebenden Wesens Katalyse und angepasste Kurzschlüsse. (*Travaux Inst. Solvay*, 1901, *Physiol. IV*, Heft 3.)
- SPITZER. — Ferments oxydants. (*Berliner Klin. Wochenschrift*, 1894, n° 42.)
- W. SPITZER. — Die Oxydationskraft todter Gewebe und das Sperminum Pochl. (L'énergie oxydante des tissus morts et la spermine de Pochl. (*Berl. Klin. Wochens.*, 1895, p. 695 à 700.)
- Die Zuckerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. Ein Beitrag zur Lehre der Oxydationswirkung der Gewebe. (L'action glycolytique du sang et des tissus. Contribution à l'étude de l'énergie oxydante des tissus. (*Pflüg. Arch.*, t. LX, p. 303 à 339.)
- Die Bedeutung gewisser Nukleoproteide für die Oxydation der Zelle. (La signification de certaines nucléoprotéides pour l'oxydation des tissus.) (*Pflüg. Arch.*, 1897, Bd. 67.)
- Weitere Beobachtungen über die oxydativen Leistungen thierischer Gewebe. (Étude des phénomènes d'oxydation dans les tissus des animaux). (*Pflüg. Arch.*, t. LXXI, p. 596 à 603.)
- SPOLVERINI. — Ferments solubles du lait, et moyen de provoquer la présence de ferments qui y font défaut. (*Archives de médecine des Enfants*, 1901, t. IV, p. 795 et 70.)
- MAURICE SPRINGER. — L'énergie de croissance. (Collection Léauté, p. 20 à 23, p. 85, Paris.)
- H. STASSANO et BILLON. — Nouvelles études sur la physiologie des leucocytes. Enterokinases. (*Acad. Sc.*, t. CXXXV, p. 322 à 325.)
- Diminution du pouvoir digestif du suc pancréatique pendant la sécrétion provoquée par la sécrétine. Mesure de cette diminution par la tyrosinase. (*Soc. Biol.*, 1902, p. 692.)
- H. STENDEL. — Ueber Oxydationsfermente. (Sur les ferments oxydants). (*Deutsche Medizin Wochenschrift*, 1900, p. 372 à 375.)
- STOKES. — The revival of organic chemistry. *Science*, n° 5, 1900, vol. XII, n° 302.)
- K. STOECKL et VANINO. — Sur la nature des solutions métalliques appelées colloïdales. (*Z. physik. Ch.*, t. XXX, p. 98 à 112.)
- Étude des solutions métalliques colloïdales. Réponse aux idées de M. Zsigmondy. (*Z. Physik. Ch.*, t. XXXIV, p. 378 à 379.)
- J. STOKLASA et F. CZERNY. — Isolierung des die anaerobe Atmung der Zelle der hoherorganisierten Pflanzen und Thiere bewirkenden Enzym. (Sur le moyen d'isoler l'enzyme, qui provoque la respiration anaérobie des plantes d'organisation élevée et des animaux). (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXVI, p. 622.)

- H. STRUVE. — Ueber die Einwirkung des aktiven Sauerstoff auf Pyrogallussäure. (Action de l'oxygène actif sur l'acide pyrogallique: (*Ann. d. Chem. u. Pharm.*, 1872, t. CLXIII, p. 160.)
- O. SÜCK. — Ueber das Schicksal und die topographische Vertheilung einiger aromatischen Stoffe in thierischen Organismus. (Sur le sort et la distribution de quelques substances aromatiques dans l'organisme animal. (*Inaug. Diss. St-Petersbourg*, 1895.)
- TADDEY. — Sur la coloration de la résine de gaïac par la farine du froment. (*Giornale di Fisica et Chimica*, 2^e trimestre 1899, *Journal Pharm.*, 1820, t. VI, p. 14 à 15.)
- TAKAHASHI. — Enzymes des levures de Saka Japonais. (*Bull. Col. of. Agric. Tokio*.)
- TALAMON. — Traitement de la pneumonie par le sérum antidiphthérique. (*Soc. méd. hôp.*, 22 février 1901.)
- TARCHETTI. — Ferments diastasiques dans les globules blancs. (*Revue de Pathologie interne*, 1900, p. 345.)
- Giulio TOLOMEI. — Sopra uno fermento solubile che si trova nel vino. (Sur la présence d'un ferment soluble dans le vin). (*Atti della Reale Accademia dei Lincei. Rendiconti Roma* (5), t. V, 52 à 56.)
- Sur la fermentation des olives et l'oxydation de l'huile d'olives. (*Atti accademia dei Lincei Rendiconti*, 1896, t. I, p. 122 à 129. *Berliner. Berichte*, t. XXIX-III, p. 596.)
- Moritz TRAUBE. — Theorie der Fermentwirkungen. (Théorie de l'action des ferments, Berlin 1858.)
- TRAUBE. — Zur Theorie der Gährungs und Werwesungserscheinungen wie der Fermente überhaupt. (Sur la théorie des phénomènes de fermentation et de putréfaction et en particulier sur les ferments. (*Poggendorffs Annalen*, 1858, t. CIII, p. 331.)
- Ueber Aktivierung des Sauerstoffs. (Sur l'activation de l'oxygène). (*Ber. D. Ch. Ges.*, 1882, t. XV, p. 659 et 2421 à 2434.)
- Ueber Beziehung der Respiration zur Muskelthätigkeit und die Bedeutung der Respiration überhaupt. (Sur la relation entre la respiration et l'activité musculaire; et en particulier sur la signification de la respiration). (*Wirchows Arch.*, 1861, Bd., t. XXI, p. 404.)
- Zur Lehre von der Autoxydation (langsamen Verbrennung reduzierender Körper). Oxydationen in Thierkörper. (Etude de l'autoxydation. Combustion lente des substances réductrices). Oxydations dans l'organisme animal. (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXII, p. 1515 à 1517.)
- Fernand TRÉMOLIERES. — L'énergie de croissance. (*Presse médicale*, 30 déc. 1903, p. 894.)
- A. TRILLAT. — Réactions catalytiques diverses fournies par les métaux. Influences activantes et paralysantes. (*Acad. Sc.*, 20 juil. 1903, t. CXXXVII, p. 187 à 189.)
- Influences activantes ou paralysantes agissant sur le Mn, envisagé comme ferment métallique. (*Acad. Sc.*, 30 nov. 1903, p. 922.)
- Influence activante d'une matière albuminoïde sur l'oxydation provoquée par le manganèse. (*Acad. Sc.*, 11 janvier 1904, p. 94.)
- Sur le rôle d'oxydases que peuvent jouer les sels manganeux, en présence d'une colloïde. (*Acad. Sc.*, 1^{er} février 1904, p. 274.)
- Réactions catalytiques produites par les métaux. Influences activantes et paralysantes. (*Bull. Soc. Ch. Paris* (3), t. XXIX, p. 939 à 943.)
- N. TRINKLER. — Ueber die diagnostische Verwerthung des Gehaltes an Zucker

- und reducirender Substanzen in Blute von Menschen, bei verschiedenen Krankheiten. (Sur la valeur clinique de la présence du sucre et de substances réductrices dans le sang de l'homme dans différentes maladies. (*Centralbl. f. Médiz. Wissenschaft.*, 1890, n° 27, p. 498 à 500.)
- VADAM. — Ferment oxydant dans les tissus et feuilles de l'hellébore. (*Bull. Commerce*, t. XXVII, p. 231.)
- Ferments oxydants de l'hellébore fétide. (*Soc. Pharm.*, 3 mai. *Jour. Ph. et Ch.*, 1899, t. IX, p. 515.)
- VALDIGUÉ et LARRODE. — Pouvoir réducteur du suc de pomme de terre. (*J. Ph. et Path. gén.*, 1901, p. 623.)
- Albert VAN DEN VELDE. — Kolloïdales Bleichlorid. (Chlorure de plomb colloïdal). (*Chem. Zg.*, t. XVII, p. 1908.)
- L. VANINO. — Kolloïdales Wismuth. (Bismuth colloïdal). (*Pharmaceutische Central. Halle*, t. XI, p. 276.)
- Ueber Baryumsulfat als Reagens auf kolloïdale Metallösungen. (Le sulfate de Baryum comme réactif des solutions métalliques colloïdales. (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXV, p. 662 à 663.)
- VARIOT. — Le collargol en thérapeutique infantile. (*Soc. Pédiatrie*, 21 juin 1904.)
- S. DE VAUCLEROY. — Le collargol en ophtalmothérapie. (*Presse médicale Belge*, 10 juillet 1904. *Bulletin médical*, 27 juillet 1904.)
- VIAULT et JOLYET. — Physiologie et phénomènes chimiques de la respiration. (*Physiologie*, p. 451.)
- VILLE et MOITESSIER. — Action du sang sur l'eau oxygénée. (*Bull. Soc. ch.* (3), vol. XXVII-XXVIII, p. 1003. *Soc. biol.*, 1902, p. 1051.)
- A. VILLIERS. — Sur les procédés d'oxydation et de chloruration. (*Acad. Sc.*, t. CXXIV, p. 1349 et *Bull. Soc. Chim.* (3), t. XVII, p. 675.)
- VITALI. — Eiterprobe. (L'essai du pus). (*Chem. Centr. bl.*, 1887, p. 1528.)
- Ueber ein oxydierendes Ferment in Eiter. (Sur la présence d'un ferment oxydant dans le pus). (*Reale Academia delle science di Bologna*, 1901, Fébri.)
- WEDEKIND. — Zirkonium colloïdal. (V^e Congrès de chimie appliquée. Berlin. *Z. Angew. Ch.*, 16 juin 1903, Heft 24, p. 578.)
- WENDER. — Les enzymes du lait. (*Malkerei Zeitung*, Berlin, 1903, p. 62. Nach Separatabdruck aus *Oesterreich ch. Zg.*, t. I, 1903.)
- Les enzymes du lait. (*Osterr. chem. Zg.*, t. VI, p. 1 à 3.)
- WENDER. — Les oxydases. (*Chem. Zg.*, t. XXVI, p. 1217.)
- WHETAM. — Coagulation des colloïdes par les électrolytes. (*Philos. Mag.*, t. XLVIII, p. 474.)
- W.-R. WHITNEY et J.-E. OBER. — La précipitation des colloïdes par les électrolytes. (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1901, t. XXIII, p. 842 à 863.)
- La précipitation des colloïdes par les électrolytes. (*Z. physik ch.*, t. XXXIX, p. 630 à 634.)
- II. WITT. — Ueber Bredigs' Anorganische Fermente. (Sur les ferments inorganiques de Bredig). (*Chem. Zg.*, 1901, t. XXV, p. 399.)
- G. WYROUBOFF. — Quelques remarques sur les colloïdes). (*Bull. soc. chim. Paris*, 1901, (37), t. XXV, p. 1016 à 1022.)
- Albert F. WOODS. — Die Zersetzung des Chlorophylles durch oxydierende Enzym. (Oxydases und Peroxydases). La décomposition de la chlorophylle par les enzymes oxydants. Oxydases et peroxydases. (*Centrbl. Bakteriöl und Parasitenk.*, t. II-V, p. 745 à 754.)
- WOODS. — Oxydase du suc de tabac. (*U. S. Dep. of agric. Bull.*, n° 18, p. 7.)

- G. WOYER (Vienne). — Contribution à l'étude de la thérapeutique par l'argent de Crédé en gynécologie et en accouchement. (*Fortschrift der Mediz.* n° 20, 1902, p. 100.)
- A. WROBLEWSKI. — Gährung ohne Hefezellen. (Fermentation en l'absence de cellules de levure. *Centrbl. Physiol.*, t. XII, p. 697 à 670.)
- Zusammensetzung des Büchners'schen Hefepresssaftes. (*Ber. D. Ch. Ges.*, t. XXXI, p. 3218.)
- Ueber der Büchner'schen Hefepresssaft. (Sur le suc pressé de levure de Büchner). (*Centr. Bl. Physiol.*, t. XIII, p. 284 à 297.)
- G. WYROUBOFF. — Remarques sur les colloïdes. (*Bull. soc. chim.* (3), t. XXV, p. 1016 à 1022, 1902.)
- WÜRSTER. — Reagentien für Oxydation und Reduktion. (Réactifs pour l'oxydation et la réduction. (*Z. Anorg. Ch.*, 23 juin 1903, Heft 25, p. 598.)
- WÜRTZ. — Supplément, t. I, p. 284.
- Emile ZDAREK. — Ein Beitrag zur Kenntniss der Cerebrospinalflüssigkeit. (Contribution à l'étude du liquide cérébrospinal. Présence d'une substance réductrice. (*Zeitsch. physiol. Ch.*, t. XXXV, p. 201 à 204. *Res. ch. centrbl.*, 1902, t. II, p. 291.)
- C. ZENGELIS. — Zur Theorie der chemischen Katalyse. (Sur la théorie de la catalyse chimique. (*Ber. ch. Ges.*, t. XXXIV, p. 198-199.)
- Richard ZSIGMONDY. — Nature des solutions métalliques colloïdales. (*Z. physik. Ch.*, t. XXXIII, p. 63-73.)
- Ueber lösliches Gold. (Sur l'or soluble). (*Z. f. Elektroch.*, t. IV, p. 546-547.)
- Ueber wasserige Lösungen metallischer Goldes. (Sur les solutions aqueuses d'or métallique. *Ann. chem.*, t. XXXI, p. 29 à 54. *Zeitsch. Elektroch.*, t. IV, p. 546 et *Liebigs ann.*, 1898 (301), p. 29-54.)
- Sur la nature chimique du pourpre d'or de Cassius. (*Ann. Chem.*, XXXI, p. 361 à 387.)
- Sur la nature chimique du pourpre d'or de Cassius. (*Liebigs' Ann.* (301), p. 361 à 387.)
- Réduction de bichlorure d'or, faiblement alcalinisé, par le formaldéhyde, et obtention d'un liquide d'or rouge. (*Liebigs' Ann.* (301), p. 29.)
- La solution écarlate d'or comme réactif des colloïdes. (*Z. Analyt. Chem.*, 1901, t. XL, p. 697 à 719.)
- Sur les solutions colloïdales. (*Hauptvers d. Deutsch. Electrochem. Ges. Wurzburg. Zeitschr. Elektroch.*, t. VIII, p. 684 à 687.)

ABRÉVIATIONS

- Acad. Sc.* Comptes rendus de l'Académie des Sciences de Paris.
- Bull. Ac. Méd.* Bulletin de l'Académie de médecine.
- Amer. Chem. Soc.* American Chemical Society.
- Amer. J. of Sciences.* American Sillimann journal of Sciences. (Journal américain des sciences de Sillimann.)
- Ann. Chem. Liebig.* Annales de chimie de Liebig.
- Ann. Ch. et Phys.* Annales de chimie et de physique.
- Ann. d. Phys.* Annale der Physik.
- Ann. Hyg. et méd. colon.* Annales d'hygiène et de médecine coloniale.
- Ann. Inst. Pasteur.* Annales de l'Institut Pasteur de Paris.
- Apoth. Zg.* Apotheker Zeitung.
- Arch. Biol. Ital.* Archive biologiche Italiana.
- Arch. Biol. Sc. Saint-Peters.* Archives des Sciences biologiques de Saint-Petersbourg.
- Arch. exp. Path. u. Pharmak.* Archives expérimentales de Pathologie et de Pharmakologie.
- Arch. f. Pathol. Anat. und Physiol.* Archive für pathologische Anatomie und Physiologie.
- Arch. per le Sc. mediche.* Archive per le Scienze mediche.
- Arch. Pharm.* Archives de pharmacie.
- Arch. Physiol.* Archives de physiologie.
- Atti R. Acad. di Lincei Roma* Atti della Reale Accademia di Lincei Roma.
- Belg. Acad. Bull.* Bulletin de l'Académie de Belgique.
- Ber. D. Botan. Ges.* Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft.
- Ber. D. Chem. Ges.* Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.
- Ber. Pharm. Ges.* Berichte der Pharmaceutischen Gesellschaft.
- Bull. chem. Farm.* Bollettino Chimico et Farmaceutico.
- Bull. della R. Acad. Medica di Roma.* Bollettino della Reale Accademia Medica di Roma.
- Bot. mag. Tokio.* Botanical Magazine of Tokio.
- Bull. of the coll. of agric. Tokio.* Bulletin du collège d'Agriculture de Tokio.
- Bull. Soc. Pharm. Bordeaux.* Bulletin de la société de Pharmacie de Bordeaux.
- Centr. Bl. Bakt. u. Parasitenk.* Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkologie.
- Centr. Bl. Biol.* Centralblatt für Biologie.
- Centr. Bl. Med. Wiss.* Centralblatt für Medizin Wissenschaften.
- Centr. Bl. Physiol.* Centralblatt für Physiologie.
- Chem. Centr.* Chemisches Centralblatt.

- Chem. News.* Chemical News.
Chem. Zg. Chemiker Zeitung.
Corresp. bl. f. Schweitzer Aertzte. Correspondenzblatt für Schweitzer Aertzte.
Ergebn. der Physiol. Ergebnisse der Physiologie.
Gaz. chem. Ital. Gazzetta chimica Italiana.
Gaz. hebdom. med. Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie (Paris).
Gaz. Leck. Warz. Gazzetta Leckarska Warszawa.
Hofm. Beitr. z. chem. Physiol. Hofmeisters Beiträge zu chemischen Physiologie.
Ing. Diss. Inaugural Dissertation.
J. Am. chem. Soc. Journal American chemical Society.
Journ. chem. Soc. Ind. Journal de la Société chimique industrielle.
J. of the chem. Soc. Journal of the chemical Society.
J. of phys. chem. Journal of physical chemistry.
Journ. russ. phys. chem. Ges. Journal de la Société physicochimique de Russie.
J. Ph. et Ch. Journal de pharmacie et de chimie (Paris).
J. de Physiol. et Pathol. gén. Journal de Physiologie et de Pathologie générale de Bouchard.
J. Prakt. Chem. Journal für praktische Chemie.
Journ. of the chem. Soc. Journal of the chemical Society of London.
London R. Soc. Proc. London Royal Society Proceedings.
Mon. Scient. Moniteur Scientifique du Dr Quesneville.
Müncher Med. Wochenschr. Münchener Medizin Wochenschrift.
Osterch. Zg. Oesterreiche chemiker Zeitung.
Pharm. Zg. Pharmaceutische Zeitung.
Pflüg. Arch. Pflügers'Archive.
Pogg. Ann. Poggendorff' Annalen.
Pr. méd. Presse médicale (Paris).
Rec. trav. chim. Pays-Bas. Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas.
Rev. Ch. Ind. Revue de chimie industrielle.
Sitz. Ber. d. K. Akad. Wissensch. in Wien. Sitzungen Berichte der Kaiserliche Akademie Wissenschaften in Wien. (Comptes rendus des séances de l'académie impériale de Vienne.)
Soc. Biol. Comptes rendus de la Société de Biologie (Paris).
Soc. chim. Bulletin de la Société chimique de Paris.
Soc. hist. Nat. Toulouse. Société d'histoire naturelle de Toulouse.
Soc. méd. Hôp. Société médicale des hôpitaux.
Soc. Mycol. de France. Bulletin de la Société mycologique de France.
Soc. Obst. Fr. Bulletin de la Société Obstétricale de France.
Soc. Thérapeut. Bulletin de la Société de Thérapeutique de Paris.
Ther. Monatsh. Therapeutische Monatshefte.
Transact. chem. Soc. Transactions of chemical Society.
Verh. d. Vers. Deutsch. N. t. f. u. Aerzte. Verhandlungen der Versuche Deutscher Naturforscher und Aertzte.
Vierteljahrsh. der Naturforsch. Ges. Zurich. Vierteljahrsschrift der Naturforscher Gesellschaft in Zurich.
Wied. Ann. Phys. und Chem. Wiedemanns'Annalen der Physik und Chemie.
Wien. Ber. Wiener Berichte (Comptes rendus de l'Académie de Vienne).
Wien Centrbl. f. Gynäk. Wiener Centralblatt für Gynäkologie.
Wochenschrift Brau. Wochenschrift für Brauerei.
Wratch Gaz. Wratch Gazette (en russe).

- Z. Angew. Ch.* Zeitschrift für Angewandte Chemie.
Z. Anorg. Ch. Zeitschrift für Anorganische Chemie.
Z. f. Elektroch. Zeitschrift für Electrochemie.
Z. f. Unt. d. Nahr u Genüßmittel. Zeitschrift für Untersuchungen der Nähr
 und Genüßmittel.
Z. Physik. Ch. Zeitschrift für Physikalische Chemie.
Z. Physiol. Ch. Zeitschrift für Physiologische Chemie.
-

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

LES OXYDASES ET LES RÉDUCTASES

CHAPITRE I. — L'étude des oxydations biologiques avant la connaissance des ferments oxydants	1
CHAPITRE II. — Recherches de M. Gabriel Bertrand	17
CHAPITRE III. — Définition des oxydases. Séparation des oxydases des autres corps oxydants	23
RÉACTIFS	27
A. Réactifs de la première série.	29
B. Réactifs de la deuxième série.	37
CHAPITRE IV. — Autres oxydases végétales	40
1 ^o La tyrosinase.	40
2 ^o Les œnoxydases.	48
3 ^o Maloxydases	57
4 ^o Spermasse.	59
5 ^o Oléase	60
6 ^o Oxydine	60
7 ^o Oxydase de M. B. Slovtzoff.	61
8 ^o La schinoxydase.	62
CHAPITRE V. — Ferments oxydants chez les animaux	86
I. Oxydases chez les mammifères	88
II. Oxydases animales diverses	114
CHAPITRE VI. — (Oxydases animales invertébrés)	139
CHAPITRE VII. — Classification des ferments oxydants. Mode d'action. Composition chimique	146
Propriétés générales des oxydases.	147
Composition chimique des oxydases	150

Oxydation du bolétoï.	158
Oxydases à base de cuivre	159
Oxydases à base de fer.	161
Recherches de MM. Bach et Chodat.	172
CHAPITRE VIII. — Les réductases.	186
CHAPITRE IX. — Mode d'action. Rôle physiologique des ferments oxydants et réducteurs.	227
CHAPITRE X. — Sur les diastasolysines ou anticorps des ferments oxydants.	257
CHAPITRE XI. — Physiologie des ferments réducteurs.	266
1 ^o Action réductrice et hydrogénante.	266
2 ^o Les réductases agents oxydants.	269

DEUXIÈME PARTIE

LES OXYDASES ARTIFICIELLES ET LES MÉTAUX
EN SOLUTION COLLOIDALE

CHAPITRE I. — Préambule	289
Rôle des métaux dans l'activité des diastases.	290
Mode de préparation des solutions colloïdales collargol.	302
Préparation des solutions métalliques colloïdales vraies par l'électrolyse.	330
Nature des solutions métalliques colloïdales.	337

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — Les oxydases en pathologie.	373
1 ^o Les oxydases dans les tissus pathologiques.	373
2 ^o Les oxydases dans certains états pathologiques.	380
CHAPITRE II. — Applications thérapeutiques des oxydases et des réductases	389
I. Action des oxydases animales et végétales sur les toxines	397
II. Action des métaux à l'état colloïdal et des oxydases artificielles sur l'évolution des maladies infectieuses	412
OBSERVATIONS	429
BIBLIOGRAPHIE	485
ABRÉVIATIONS.	525

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

